



# Réactivité des cycles tendus du silicium vis-à-vis des métaux de transitions : un accès rapide à des drogues silylées polycycliques

Cedric Simon

## ► To cite this version:

Cedric Simon. Réactivité des cycles tendus du silicium vis-à-vis des métaux de transitions : un accès rapide à des drogues silylées polycycliques. Chimie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066465 . tel-01165016

**HAL Id: tel-01165016**

**<https://theses.hal.science/tel-01165016>**

Submitted on 18 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre

*Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Equipe MACO*

## **Réactivité des cycles tendus du silicium vis-à-vis des métaux de transition : un accès rapide à des drogues silylées polycycliques**

Par Cédric SIMON

Thèse de doctorat de Chimie moléculaire

Dirigée par Corinne AUBERT et Marc PETIT

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2014

Devant un jury composé de :

Monsieur	Antoine BACEIREDO	Professeur	Rapporteur
Madame	Muriel DURANDETTI	Maître de Conférences	Rapporteur
Monsieur	Guillaume PRESTAT	Professeur	Examineur
Monsieur	Yongmin ZHANG	Directeur de Recherche	Examineur
Madame	Corinne AUBERT	Directeur de Recherche	Directeur de thèse
Monsieur	Marc PETIT	Chargé de Recherche	Directeur de thèse



*A ma mère*



# Remerciements

Ce travail a été réalisé de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire dirigé par le Dr Corinne Aubert, et plus précisément dans l'équipe Méthodes et Applications en Chimie Organique dirigée par le Pr Louis Fensterbank. Je leur exprime toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli respectivement dans leur laboratoire et dans leur équipe.

Je remercie respectueusement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse :

Monsieur Antoine BACEIREDO, Professeur à l'Université de Toulouse

Madame Muriel DURANDETTI, Maître de Conférences à l'Université de Rouen

Monsieur Guillaume PRESTAT, Professeur à l'Université Paris Descartes

Monsieur Yongmin ZHANG, Directeur de Recherche à l'Université Pierre et Marie Curie

Madame Corinne AUBERT, Directeur de Recherche à l'Université Pierre et Marie Curie

Monsieur Marc PETIT, Chargé de Recherche à l'Université Pierre et Marie Curie

Je remercie également toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu travailler ou que j'ai côtoyées durant ces trois années de thèse, que se soit au sein de l'équipe MACO (ex-COS), l'IPCM ou bien sur le campus.

















## Sommaire

Remerciements .....	5
Abréviations .....	17
Introduction générale.....	25
Les organosilanes : histoires, synthèses et applications comme bioisostères.....	29
1 Introduction .....	29
2 La place du silicium dans la Nature .....	29
3 Silicium de synthèse .....	32
4 Synthèse d'organosilanes .....	38
5 Formation de cycles silylés .....	43
A Création de liaison C-C .....	43
B Création de liaison Si-C .....	47
6 Les silaisostères et bioisostères .....	54
A Isostérie et bioisostères .....	54
B Sila-isostères : les sila-explosifs .....	55
C Sila-bioisostères : les sila-odorants .....	57
D Sila-bioisostères : les sila-drogues .....	59
E Exemples d'utilisation de composés silylés bioactifs .....	65
F Les silastéroïdes .....	70
G Conclusions .....	73
Benzo(sila)cyclobutènes pour l'accès aux (sila)-stéroïdes.....	77
1 Bibliographie .....	78
A Extensions de cycles carbonés.....	78
B Extension de silacycles .....	87
2 Travaux préliminaires sur les benzosilacyclobutènes .....	101
3 Stratégie.....	104
Synthèses des substrats.....	109
1 Approche par le NBS.....	109

2 Première synthèse : diéthoxyméthylsilane .....	111
3 Deuxième synthèse : dichlorométhylsilane et TMOP .....	115
4 Troisième synthèse : dichlorométhylsilane et TMOP optimisée.....	120
5 Conclusions .....	122
Accès aux benzosilacyclobutènes par cycloaddition [2+2+2].....	127
1 Stratégie .....	127
A Historique et champ d'application de la cycloaddition [2+2+2] .....	128
B Mécanisme .....	130
C Les catalyseurs usuels .....	133
D Systèmes catalytiques efficaces dans des conditions douces .....	137
2 Résultats .....	150
A Identification du système catalytique .....	150
B Optimisation avec NbCl <sub>3</sub> .DME .....	155
C Champ d'application.....	157
3 Conclusions .....	160
Extension de benzosilacyclobutènes .....	165
1 Travaux précédents - Synthèses de substrats.....	165
2 Résultats .....	166
A Synthèse des substrats .....	166
B Etude de l'extension de benzosilacyclobutènes.....	170
C Cascade cycloaddition [2+2+2]/ extension de benzosilacyclobutène.....	174
3 Conclusions .....	179
Conclusions générales .....	183
Supporting informations.....	189
General remarks.....	189
General procedure .....	190
Synthesis and characterization of the compounds.....	193

# Abréviations





## Abréviations

Ac	acyle
Ad	adamantyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	aromatique
Arg	arginine
BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane
BHT	hydroxytoluène butylé
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
cat.	catalyseur
<i>c</i> -Hex	<i>cyclo</i> -hexyle
COD	<i>cyclo</i> -octa-1,5-diène
coe	<i>cyclo</i> -octène
Cp	<i>cyclo</i> -pentadiényle
Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle
<i>c</i> -Pr	<i>cyclo</i> -propyle
D	deutérium
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidèneacétone

DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
DMA	diméthylacétamide
DMAD	éthynedicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMOP	2,6-diméthoxyphényle
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppp	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
E <sup>+</sup>	électrophile
ee	excès énantiomérique
Eq.	équation
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
hν	irradiation
IC <sub>50</sub>	concentration inhibitrice médiane

<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
<i>K<sub>i</sub></i>	constante d'inhibition
L	ligand
LDA	diisopropylamidure de lithium
LED	diode électroluminescente
Leu	leucine
M	métal
Me	méthyle
Mes	mésityle
MOP	4-méthoxyphényle
Ms	méthanesulfonyle
Naph	naphtalène
nbd	norbornadiène
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyle
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
<i>n</i> -Hex	<i>normal</i> -hexyle
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -propyle
Pent	pentyle
Ph	phényle
pin	pinacol
Pro	proline

py	pyridine
quant.	quantitatif
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	halogénure d'alcane
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyle
SN2	substitution nucléophile d'ordre 2
ta	température ambiante
TBAB	bromure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tbt	2,4,6-tris[bis(triméthylsilyl)méthyl]phényle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyle
Tip	2,4,6-triisopropylphényle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMOP	2,4,6-triméthoxyphényle
TMS	triméthylsilyle
tol	toluène

TP <sup>Me</sup> <sub>2</sub>	hydridotris-(3,5-diméthylpyrazolyl)borate
Ts	tosyle
Val	valine



# Introduction générale





# Introduction générale

Le carbone et le silicium ont des similarités, notamment structurales (valence, géométrie). Il est donc facile d'imaginer la substitution d'un atome carbone par un atome de silicium au sein d'une molécule. Cette substitution a été exploitée pour synthétiser de nouvelles molécules à propriétés olfactives ou à visée thérapeutique. Dans ce contexte nous avons choisi de nous intéresser à la formation de composé polycyclique incorporant un atome de silicium dans leur squelette. Pour cela, nous avons choisis comme cible les 10-silastéroïdes, dont aucune approche à ce jour n'a été décrite, afin d'introduire un silicium en position 10, à savoir en jonction de cycle.

Dans le premier chapitre, nous exposerons un historique de la chimie du silicium et plus particulièrement des organosilanes. Ensuite les applications de ces derniers en tant qu'analogues silylés d'explosifs, de molécules olfactives ou d'agents thérapeutiques seront décrites.

Le second chapitre discutera de l'accès aux stéroïdes par cascade cycloaddition  $[2+2+2]/[4+2]$  et plus particulièrement du benzocyclobutène intermédiaire. Celui-ci nous amènera aux extensions de cycles tendus, qu'ils soient entièrement carbonés ou silylés. Cette étude bibliographique débouchera sur la stratégie proposée pour accéder aux 10-silastéroïdes. Celle-ci consiste en l'utilisation d'une cascade cycloaddition  $[2+2+2]$ /extension de cycle régiosélective d'un silane polyinsaturé pour conduire au squelette de 10-silastéroïdes. (Schéma 1). Pour cela trois défis sont à relever. Le premier est le contrôle de la régiosélectivité de l'extension de cycle dans la liaison  $\text{Si}-\text{Csp}^3$  afin d'obtenir le silapolycycle angulaire, cette régiosélectivité dépendant de l'addition oxydante du métal dans le cycle tendu silylé. Le second défi est la formation du benzosilacyclobutène par cycloaddition  $[2+2+2]$ . Le troisième défi est la préparation des silanes polyinsaturés permettant cette cascade.

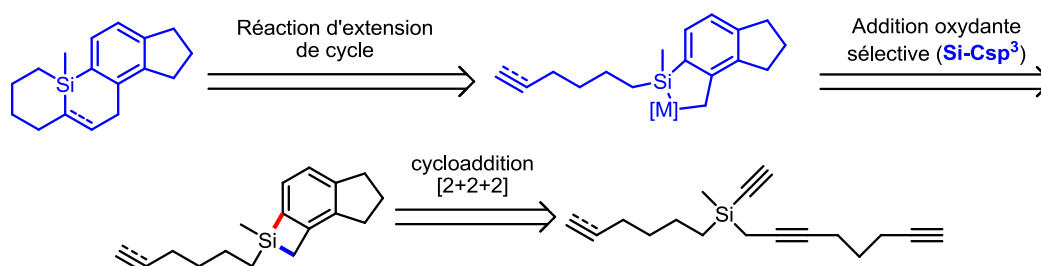


Schéma 1

Le troisième chapitre portera sur les différentes synthèses des substrats nécessaires à notre cascade, ou au développement de la première étape de notre cascade. Le défi de préparer des silanes possédant quatre groupements différents ainsi que le développement de synthèses efficaces ont nécessité une certaine créativité.

Dans le quatrième chapitre, nous présenterons l'étude et le développement d'un nouvel accès aux benzosilacyclobutènes par cycloaddition [2+2+2]. Pour cela, il fallu nous concentrer sur les catalyseurs efficaces à température ambiante de différents métaux (Ru, Ir, Co, Rh, Nb). Cette voie de synthèse innovante ouvre l'accès à des benzosilacyclobutènes hautement fonctionnalisés que se soit sur le silicium ou sur le noyau aromatique, et cela avec de bons rendements ce qui n'était pas le cas jusqu'à présent (Schéma 2).

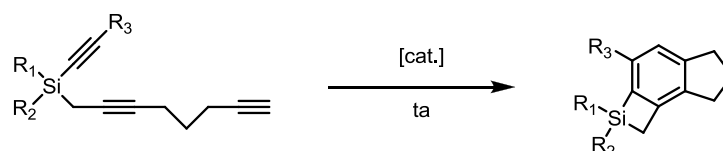
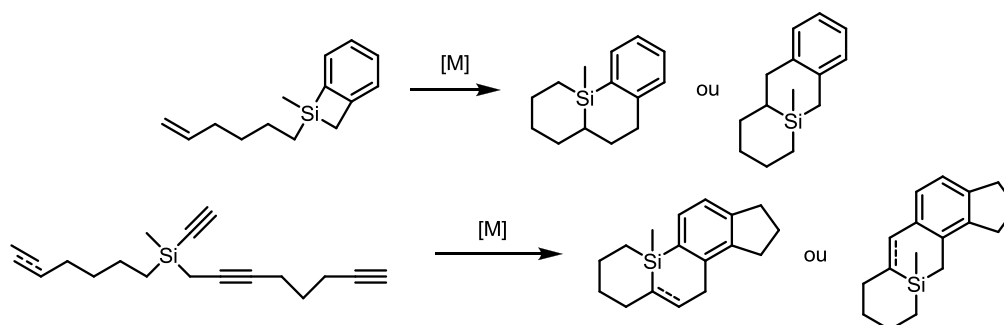


Schéma 2

Au cours du dernier chapitre, nous nous intéresserons à l'extension de cycle et plus particulièrement au contrôle de la régiosélectivité de l'addition oxydante du métal dans le benzosilacyclobutène. Toutefois, afin de présenter uniquement les résultats pouvant être rationalisés nous ne présenterons que l'étude en version intramoléculaire. En effet, une première étude en version intermoléculaire de l'extension de cycle nous a conduits à des résultats peu reproductibles et surtout peu rationalisables. Ainsi, la version intramoléculaire plus proche de notre but final y sera décrite, avec l'utilisation d'un benzosilacyclobutène modèle possédant une fonction alcène en bout de chaîne, et ce avec différents métaux de transition. Pour finir, la cascade cycloaddition [2+2+2]/extension de benzosilacyclobutène catalysée avec des catalyseurs au cobalt, palladium et rhodium sera discutée.



# Chapitre I



# **Les organosilanes : histoires, synthèses et applications comme bioisostères**

## **1 Introduction**

Lorsqu'on lui parle de silicium, le chimiste pensera à l'élément situé juste en-dessous du carbone dans le tableau périodique. Un chimiste organicien pensera également au groupement protecteur d'alcool, éventuellement, à la silice sur laquelle il purifie ses composés. En quelque sorte, le silicium est à la chimie ce qu'est le « capitaine de soirée » à ses amis : un élément essentiel pour nous amener à bon port (protection, purification) mais que l'on oublie (absent dans la molécule finale). Dans l'introduction qui suit, le silicium retiendra notre attention. Sa place dans la Nature, ses propriétés remarquables ainsi que ses diverses utilisations en chimie seront discutées. Les résultats et conclusions mis en évidence avec l'étude de chacun de ces points nous ont alors amenés à développer ce travail de thèse. Celui-ci consiste à exploiter une facette encore peu connue du silicium, à savoir son utilisation comme bioisostère du carbone en chimie médicinale. Notre intérêt s'est ainsi porté vers la synthèse d'analogues silylés qui seraient la copie conforme des molécules parentes carbonées, telles que les 10-silastéroïdes. En effet, ces molécules présenteraient très certainement des propriétés intéressantes en chimie thérapeutique et actuellement aucun de ces composés n'a pu être testé vu l'absence de méthodes dévouées à leur synthèse.

## **2 La place du silicium dans la Nature**

La chimie organique, historiquement la chimie de la vie, est maintenant considérée comme la chimie du carbone. Celui-ci, par sa tétravalence, sert d'élément de base aux molécules organiques. Cette importance du carbone peut paraître paradoxale lorsque l'on compare son abondance dans la croûte terrestre (0,09%) à celle d'un autre élément tétravalent autrement plus présent : le silicium. Ce dernier est le second élément le plus abondant (28%) après l'oxygène et aurait donc pu jouer un rôle plus important dans la chimie de la vie. Ainsi, les seules espèces vivantes présentant le silicium comme constituant majeur recensées dans la littérature sont les horta, les mynocks, les limaces de l'espace et les trolls

appartenant aux univers de Star Trek, Star Wars et Discworld de Terry Pratchett.<sup>1</sup> Le silicium se fait plus discret dans notre univers, ce qui peut s'expliquer par sa forme naturelle, SiO<sub>2</sub>, qui est un solide inerte et peu soluble dans l'eau. En solution aqueuse le silicium est principalement sous la forme d'acide orthosilicique Si(OH)<sub>4</sub>, forme sous laquelle il va entrer dans le cycle de la vie.

Dans la mer il est un constituant essentiel des diatomées. Ces algues enveloppées par un squelette de silice forment le premier maillon de la chaîne alimentaire marine. Leur croissance et leur développement dépendent directement de la concentration en silicium dissous (DSi) dans l'eau de mer. Cette croissance consomme également du carbone et est responsable de 40% de la séquestration de carbone dans l'océan. Ce phénomène de capture du CO<sub>2</sub> de l'atmosphère par les diatomées de l'océan est appelé « *biological Si pump* ». <sup>2</sup> Les algues ayant un exosquelette de calcite ne participent pas à ce phénomène.

Dans le monde végétal on trouve une quantité moyenne de silicium dans les plantes de 1 à 3% (dans la matière sèche), voire plus pour certaines espèces comme le riz (10%).<sup>3</sup> Le silicium a un rôle dans la croissance, et est impliqué dans les phénomènes de résistance mécanique ou aux moisissures et herbivores. Ceci est parfaitement illustré par *lsi1*, un riz mutant qui accumule moins de silicium, celui-ci est par conséquent plus sensible aux parasites et maladies. Cela se traduit par une production de grains dix fois plus faible qu'un plant de riz normal. <sup>4</sup>

Le même rôle crucial sur la croissance a été observé chez les animaux. Chez la souris et le rat, la concentration en silicium se trouve très élevée au niveau des zones de croissance des os alors que sa concentration est à la limite de la détection dans l'os mature.<sup>5</sup> Une étude comparative entre des poulets qui suivaient un régime enrichi ou appauvri en silicium a également été menée. Après 23 jours, il a pu être observé que les poulets suivant le régime enrichi pesaient en moyenne 116 g alors que les poulets suivant le régime appauvri pesaient 76 g. Les os de ces derniers sont plus courts, fins et fragiles, le bec est souple et l'on peut

---

<sup>1</sup> Řezanka, T.; Sigler, K. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta ur, R., Ed.; Elsevier, **2008**; Vol. 35; pp 835-921.

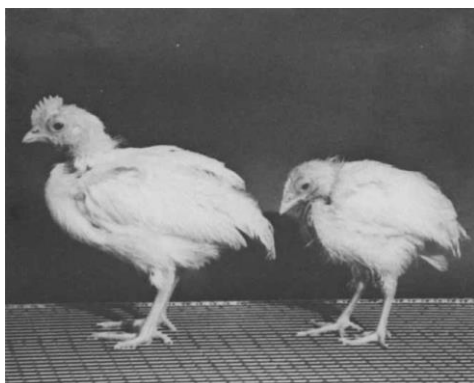
<sup>2</sup> Treguer, P.; Pondaven, P. *Nature* **2000**, *406*, 358-359.

<sup>3</sup> Epstein, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11-17.

<sup>4</sup> Ma, J. F.; Tamai, K.; Yamaji, N.; Mitani, N.; Konishi, S.; Katsuhara, M.; Ishiguro, M.; Murata, Y.; Yano, M. *Nature* **2006**, *440*, 688

<sup>5</sup> Carlisle, E. M. *Science* **1970**, *167*, 279-280.

noter l'absence de crête (Figure 1). Les tissus sous-cutanés présentent également une couleur marron-jaune très différente des tissus plus classiques de couleurs blanc-rosé.<sup>6</sup> L'influence de la concentration en silicium dans l'alimentation sur la croissance a également été montrée chez le rat.<sup>7</sup>



**Figure 1**

Chez l'Homme, le silicium n'est pour l'instant pas considéré comme nécessaire. Il est vu comme un élément à l'état de trace dans notre organisme et aucun apport minimal n'est recommandé même si la teneur des aliments en silicium est de plus en plus étudiée. À ce titre, la bière est reconnue comme l'aliment le plus riche en silicium biodisponible. Le silicium est présent dans le corps à hauteur de 7 g, inégalement réparti en fonction des organes. Il se concentre principalement dans les os,<sup>8</sup> surtout aux zones de croissance, ainsi que dans les tissus contenant du collagène comme le cartilage, les artères ou la peau.<sup>9</sup> De récentes études confèrent au silicium un effet bénéfique pour lutter contre l'adsorption d'aluminium, qui pourrait justifier son utilisation préventivement pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.<sup>10</sup> Il interagit avec les métaux *in vivo* et va ainsi diminuer la biodisponibilité de l'aluminium et augmenter celle du fer. Il peut également interagir avec des diols. Ces interactions sont faibles (liaisons hydrogènes) et ne sont possibles que dans des milieux basiques (pH=9). Cette contrainte explique le fait qu'aucun organosilane n'ait été isolé à partir d'un organisme

---

<sup>6</sup> Carlisle, E. M. *Science* **1972**, 178, 619-621.

<sup>7</sup> Schwarz, K.; Milne, D. B. *Nature* **1972**, 239, 333-334.

<sup>8</sup> Carlisle, E. M. *Science* **1970**, 167, 279-280.

<sup>9</sup> Schwarz, K. *PNAS USA* **1973**, 70, 1608-1612.

<sup>10</sup> Domingo, J. L.; Gómez, M.; Colomina, M. T. *Nutrition Reviews* **2011**, 69, 41-51.



vivant. Ainsi de manière générale, les formes prépondérantes du silicium dans la nature sont : la silice  $\text{SiO}_2$  et sa forme hydratée  $\text{Si(OH)}_4$ .<sup>11</sup>

### 3 Silicium de synthèse

En 1787, et sans en connaître sa nature précise, Lavoisier fut le premier à s'intéresser à la chimie du silicium. Celui-ci avait décrit la silice comme l'oxyde d'un élément chimique encore non-isolé.<sup>12</sup> Berzelius l'isola sous la forme d'un solide amorphe par réduction de fluorure de silane en 1823.<sup>13</sup> Il fallut attendre 31 ans pour que le premier silicium cristallin soit obtenu grâce au français Deville en 1854. Aujourd'hui le silicium est préparé à partir de silice en présence de carbone à très haute température (Schéma 3).

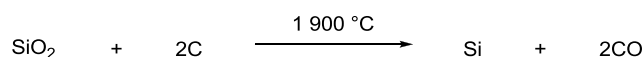


Schéma 3

Le silicium métallique ainsi obtenu a une pureté de 99% et est appelé silicium métallurgique, en raison de son utilisation dans les alliages. Lorsque le silicium est hautement purifié il peut être utilisé comme semi-conducteur dans les panneaux solaires (99,9999%) ou en électronique (99,9999999%).

Une fois mis en évidence, la chimie du silicium s'est développée pour conduire à de nouveaux composés autres que les formes oxydées de ce dernier. Ainsi, le premier organosilane a été synthétisé par Friedel et Crafts en 1863 par réaction du diéthylzinc sur du tétrachlorosilane (Schéma 4).<sup>14</sup>

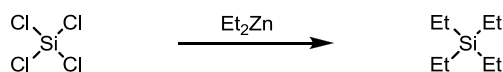


Schéma 4

<sup>11</sup> Birchall, J. D. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 351-357.

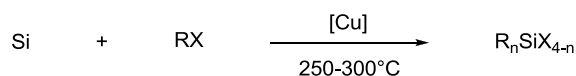
<sup>12</sup> Lavoisier A. *Traité Élémentaire de Chimie, présenté dans un ordre nouveau et d'après les découvertes modernes* (Paris, France: Cuchet, 1789), vol. 1, page 174.

<sup>13</sup> Berzelius, J. J. *Annales de Chimie et de Physique*, **27 (1824)** : 337-359.

<sup>14</sup> Friedel, C.; Crafts, J. M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1863**, 127, 28 - 32.

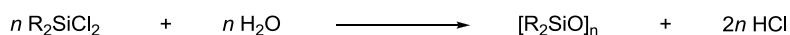
En 1904, l'utilisation des réactifs de Grignard comme dérivés organométalliques par Kipping<sup>15</sup> et Diltthey<sup>16</sup> représente une grande avancée pour la préparation d'organosilanes, se plaçant comme la première méthode de choix pendant presque un demi-siècle.

La seconde ère de la chimie du silicium (1940-1960) est directement associée au procédé Rochow-Muller mis au point quasi simultanément par Rochow<sup>17</sup> aux USA et Muller<sup>18</sup> en Allemagne, respectivement en 1941 et 1942. Ce procédé permet d'obtenir des chlorosilanes en chauffant du silicium métallique à haute température en présence d'un halogénure d'alkyle et d'un catalyseur au cuivre (Schéma 5).



**Schéma 5**

Ce procédé direct a permis l'explosion de la chimie du silicium au niveau industriel et plus particulièrement avec la synthèse de silicones. En effet, en présence d'eau ces dichlorosilanes donnent spontanément des polysiloxanes (Schéma 6). En 2011, le marché mondial des silicones représentait 13,7 milliards de dollars et 40% de la consommation en silicium. Les silicones par leurs propriétés de stabilité thermique, d'inertie chimique, de faible conductivité et de faible toxicité sont utilisés dans diverses industries pour différentes fonctions.<sup>19</sup> On peut citer les isolants électriques ou thermiques, les joints d'étanchéité, les lubrifiants, les colles. Le nom de silicone vient de Kipping, qui pensant à l'époque avoir isolé l'analogue silylé de la cétone, lui donna le nom issu de la contraction entre silicium et cétone. Malgré la structure erronée ce nom est resté pour les polysiloxanes.<sup>20</sup>



**Schéma 6**

Une autre grande avancée dans la chimie industrielle du silicium fut l'utilisation de la réaction d'hydrosilylation de doubles liaisons. Sommer décrit pour la première fois en 1947

<sup>15</sup> Kipping, F. S. *Proc. Chem. Soc. London* **1904**, 20, 15–16.

<sup>16</sup> Diltthey, W.; Eduardoff, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1139-1142.

<sup>17</sup> Rochow, E. G. General Electric, US 2 380 995, 1941.

<sup>18</sup> Muller, R. VEB Silikonchemie, DD 5448, 1942.

<sup>19</sup> Moretto, H.-H.; Schulze, M.; Wagner, G. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.

<sup>20</sup> Kipping, F. S.; Lloyd, L. L. *J. Chem. Soc., Trans.* **1901**, 79, 449-459.

cette réaction dans des conditions radicalaires en présence de peroxyde diacétylique (Schéma 7 Eq. a).<sup>21</sup> Plus tard, même s'il n'est pas le premier exemple d'hydrosilylation catalysée par un métal de transition,<sup>22</sup> l'utilisation de l'acide chloroplatinique par Speier fait office de référence (Schéma 7 Eq. b).<sup>23</sup> Ce catalyseur de platine fut le premier à être utilisé de manière généralisée pour l'hydrosilylation de doubles liaisons et évite certains désagréments de la voie radicalaire des premières hydrosilylations (polymérisation, rendements élevés seulement avec le trichlorosilane).

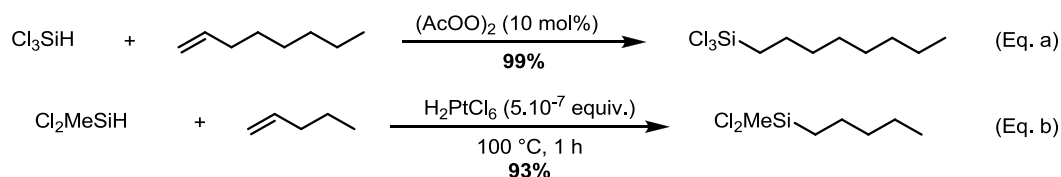


Schéma 7

À partir des années 1970 jusqu'à nos jours, les travaux sur le silicium se sont multipliés. Des progrès considérables ont été réalisés durant cette période qui peut être vue comme la troisième ère de la chimie du silicium. Des avancées majeures ont ainsi été réalisées dans le cadre de la formation de liaisons multiples à base de silicium qui restait encore un grand défi. Du fait de la faible énergie de la double liaison et de leur grande polarité, ces liaisons multiples étaient considérées comme quasiment impossibles à obtenir de manière stable.<sup>24</sup>

La première preuve de l'existence de la double liaison C=Si fut apportée par Flowers en 1967. Pour cela, il piégea le silène intermédiaire, issu de la thermolyse du diméthylsilacyclobutane, avec de l'eau ou avec une autre molécule de silène (Schéma 8).<sup>25</sup> Il fallu attendre quatorze ans pour que Brook isole le premier silène stable à température ambiante en utilisant un groupement adamantyle encombrant afin de stabiliser le silène.<sup>26</sup>

<sup>21</sup> Sommer, L. H.; Pietrusza, E. W.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 188-188.

<sup>22</sup> Wagner, G. H.; Strother (to Union Carbide and Carbon), U.S. 2,632,013, March 17, 1953.

<sup>23</sup> Speier, J. L.; Webster, J. A.; Barnes, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974-979.

<sup>24</sup> Jutzi, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 232-245.

<sup>25</sup> Gusel'Nikov, L. E.; Flowers, M. C. *Chem. Comm.* **1967**, 864-865.

<sup>26</sup> Brook, A. G.; Abdesaken, F.; Gutekunst, B.; Gutekunst, G.; Kallury, R. K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 191-192.

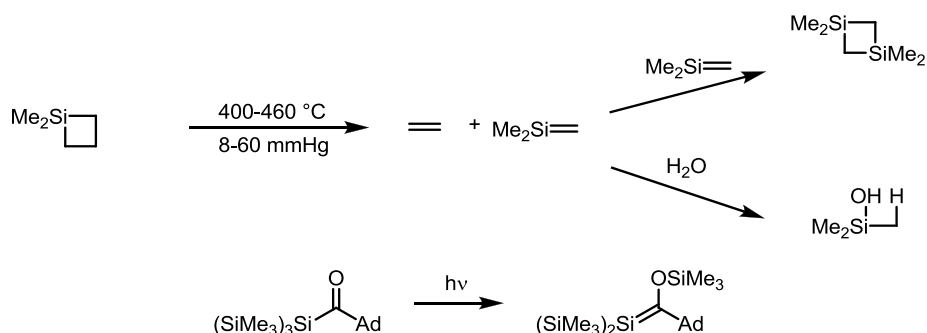


Schéma 8

L'existence d'une liaison double Si=Si (disilène) fut démontrée en 1972 par Peddle par thermolyse d'un disilane conduisant de manière quantitative à un polymère silylé. Le disilène a également été piégé, notamment avec de l'antracène deutéré (Schéma 9).<sup>27</sup>

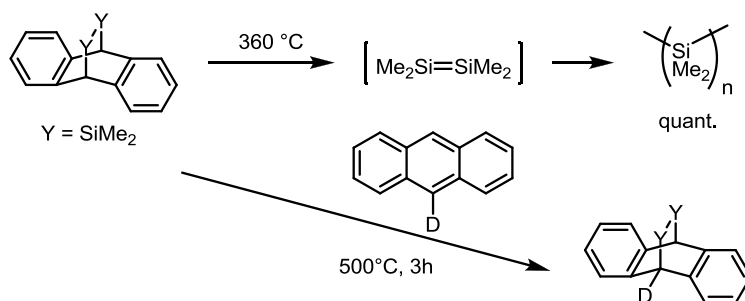


Schéma 9

Le premier disilène stable a été synthétisé et isolé par West en 1981. La stabilité de ce disilène est alors directement reliée à la présence de groupements encombrants de type mésityle. Ce succès marqua un tournant dans la quête de la formation de liaisons multiples avec un silicium (Schéma 10).<sup>28</sup>

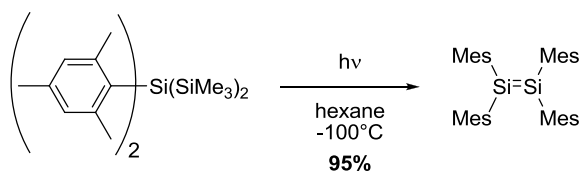


Schéma 10

Depuis, de nombreux composés possédant une liaison double impliquant un silicium et un hétéroatome ont été isolés. Comme les silanimines ( $\text{Si}=\text{N}$ ) par Wiberg en 1985,<sup>29</sup> les

<sup>27</sup> Roark, D. N.; Peddle, G. J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5837-5841.

<sup>28</sup> West, R.; Fink, M. J.; Michl, J. *Science* **1981**, *214*, 1343-1344.

<sup>29</sup> Wiberg, N.; Schurz, K.; Fischer, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1053-1054.

silanethiones (Si=S) par Okazaki en 1994<sup>30</sup> et enfin les silanones (Si=O) par Driess en 2009 (Schéma 11).<sup>31</sup>

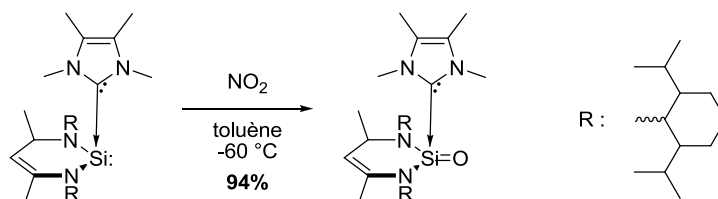


Schéma 11

L'obtention de silanones requiert le passage par un silylène, l'équivalent silylé du carbène. Le premier silylène a été isolé par Denk en 1994 par réduction d'un dichlorosilane avec du potassium (Schéma 12).<sup>32</sup>

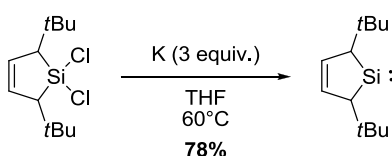


Schéma 12

Logiquement, la formation de liaisons triples Si≡Si est devenue le défi suivant. En 2004, Sekiguchi fut le pionnier dans ce domaine. La réduction du disilane tétrabromé à l'aide de graphite de potassium donne le silyne coudé sous la forme d'un cristal vert émeraude extrêmement sensible à l'humidité et à l'air (Schéma 13).<sup>33</sup> Dans ce silyne, les deux atomes siliciums centraux sont formellement au degré d'oxydation zéro bien que non métallique.

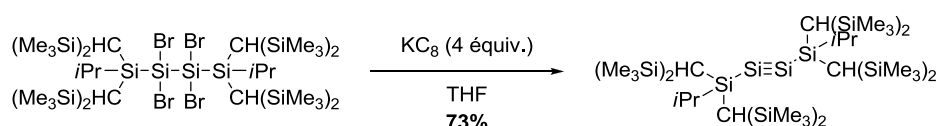


Schéma 13

<sup>30</sup> Suzuki, H.; Tokitoh, N.; Nagase, S.; Okazaki, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11578-11579.

<sup>31</sup> Xiong, Y.; Yao, S.; Driess, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7562-7563.

<sup>32</sup> Denk, M.; Lennon, R.; Hayashi, R.; West, R.; Belyakov, A. V.; Verne, H. P.; Haaland, A.; Wagner, M.; Metzler, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2691-2692.

<sup>33</sup> Sekiguchi, A.; Kinjo, R.; Ichinohe, M. *Science* **2004**, *305*, 1755-1757.

Récemment, Schleyer et Robinson ont synthétisé un disilène possédant lui aussi des siliciums au degré d'oxydation formel zéro grâce à la stabilisation par des ligands de type NHC (Schéma 14).<sup>34</sup>

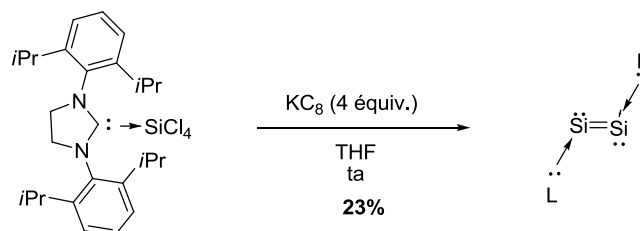


Schéma 14

Forts de cette maîtrise de la formation de liaisons doubles avec un silicium, les chimistes ont pu l'incorporer dans des molécules plus complexes. De cette manière le premier sila-aromatique benzoïdique stable a pu être préparé par Tokitoh et Okazaki en 1997 par action de *tert*-butyllithium sur un bromosilane à température ambiante avec un rendement de 80% (Schéma 15).<sup>35</sup> Trois ans plus tard la même équipe synthétisa le premier silabenzène.<sup>36</sup>

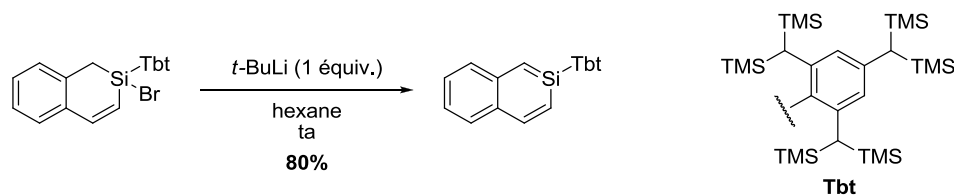


Schéma 15

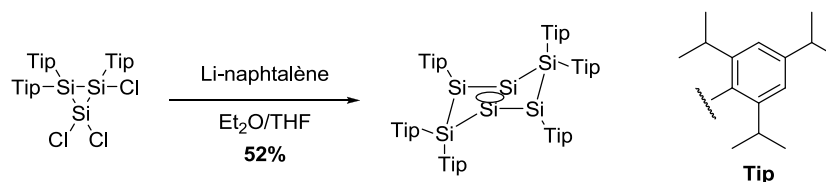
L'ultime défi fut atteint par Rzepa et Scheschkewitz en 2010 qui réussirent à synthétiser un hexasilabenzène, l'équivalent totalement silylé du benzène (Schéma 16). Comme anticipé par les calculs, celui-ci ne présente pas une conformation plane à six chaînons. Ses différentes formes mésomères conduisent à une structure globale tricyclique [3.4.3]. Le solide de couleur vert-noir est étonnamment stable plusieurs heures à l'air.<sup>37</sup>

<sup>34</sup> Wang, Y.; Xie, Y.; Wei, P.; King, R. B.; Iii, H. F. S.; Paul von, R. S.; Robinson, G. H. *Science* **2008**, 321, 1069-1071.

<sup>35</sup> Tokitoh, N.; Wakita, K.; Okazaki, R.; Nagase, S.; von Ragué Schleyer, P.; Jiao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6951-6952.

<sup>36</sup> Wakita, K.; Tokitoh, N.; Okazaki, R.; Nagase, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 634-636.

<sup>37</sup> Abersfelder, K.; White, A. J. P.; Rzepa, H. S.; Scheschkewitz, D. *Science* **2010**, 327, 564-566.



**Schéma 16**

Toutes ces avancées ont ainsi permis d'accéder aux analogues silylés des fonctions multiples carbonées. Dans cette même idée, l'étape suivante consiste donc à synthétiser des analogues silylés de molécules déjà existantes. Cela est d'autant plus intéressant qu'il n'existe pas, à notre connaissance, de dérivés organosilanes naturels.

Pour cela, il faut être en mesure de synthétiser des silanes dans lesquels le silicium ne serait pas sous la forme d'un substituant en périphérie de la molécule (typiquement triméthylsilyle) ou d'un lien dans une chaîne (typiquement diméthylsilyle). D'où le besoin de développer des méthodes de synthèse de silanes dans lesquels le silicium aurait une position centrale. Pour cela, il faut être en mesure d'introduire de manière parfaitement contrôlée plusieurs groupements différents sur le silicium. De plus, comme de nombreuses molécules d'intérêt sont des composés cycliques, la synthèse de silacycles sera également présentée.

Nous allons donc faire un rappel des voies de synthèse existantes, en décrivant dans un premier temps les méthodes permettant l'accès à des silanes polyfonctionnalisés, puis dans un second temps les méthodes pour la préparation de silacycles.

#### 4 Synthèse d'organosilanes

L'une des deux principales réactions utilisée pour créer une liaison silicium-carbone est l'attaque d'un carbone nucléophile sur un silicium possédant un bon groupement partant, typiquement un chlorosilane. Dans des travaux pionniers, Kipping a posé les bases de la synthèse de silanes avec pour la première fois l'utilisation des réactifs de Grignard comme nucléophile. Il a également été le premier à utiliser des alcoxysilanes comme électrophiles. Etant moins réactifs, les substitutions successives sont possibles permettant ainsi un contrôle au niveau de l'introduction des groupements nucléophiles sur le silicium. À titre d'exemple, la substitution d'un seul groupement méthoxy du diméthoxysilane avec le réactif de Grignard adéquat conduit à un intermédiaire de la synthèse du sila-linalool (Schéma 17).

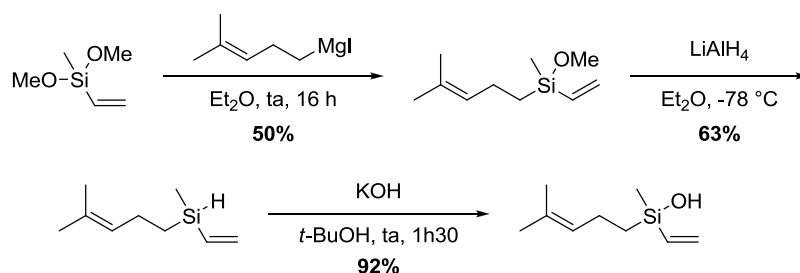


Schéma 17

On peut classer la labilité des substituants sur le silicium dans l'ordre suivant  $\text{SiCN} > \text{SiCl} > \text{SiOR (Me>Et)} > \text{Si-OSi} > \text{SiH} > \text{SiMe}$  (en gras les plus usuels). Récemment, une accélération de la substitution d'hydru de silane avec un réactif de Grignard a été observée par Urabe, grâce à l'ajout d'une quantité catalytique de chlorure de lithium dans le milieu réactionnel. Le mécanisme de cette accélération est encore obscur (Schéma 18).<sup>38</sup>

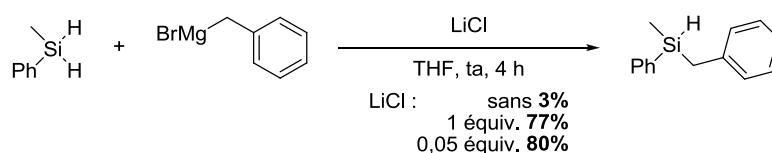


Schéma 18

La seconde grande méthode pour la création de liaison C-Si est la réaction d'hydrosilylation. Elle s'avère être une méthode très efficace pour introduire des chaînes carbonées sur le silicium. Ce fut le cas des synthèses du sila-coranol et du sila-dimétol en présence d'une catalyse à l'oxyde de platine (Schéma 19).<sup>39,40</sup>

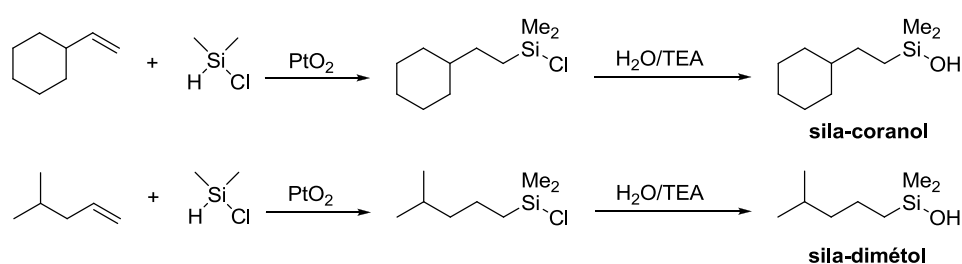


Schéma 19

En couplant les deux méthodes, il est possible d'obtenir un silicium tétrasubstitué où chaque groupement aura été introduit de manière parfaitement contrôlée. Ainsi, Tacke a pu obtenir un organosilane hautement fonctionnalisé en réalisant une séquence basée sur une

<sup>38</sup> Hirone, N.; Sanjiki, H.; Tanaka, R.; Hata, T.; Urabe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7762-7764.

<sup>39</sup> F. Popp, P. Kraft, R. Tacke, unpublished results ; pas de rendements communiqués

<sup>40</sup> Tacke, R.; Metz, S. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5*, 920-941.



réaction d'hydrosilylation, deux substitutions nucléophiles et une hydrolyse finale. Le silane ainsi préparé a pu être testé comme analogue d'antagoniste muscarinique (Schéma 20).<sup>41</sup>

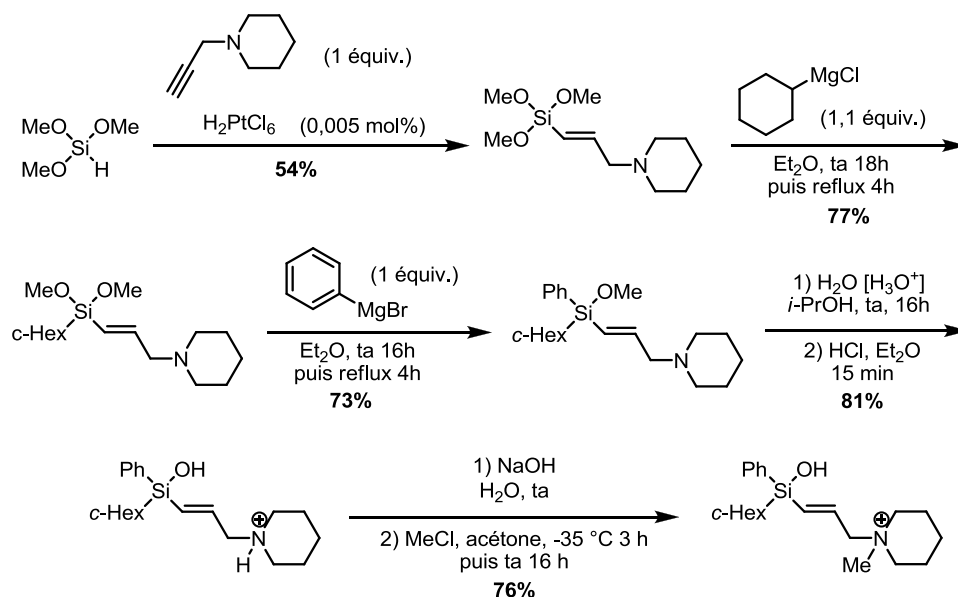


Schéma 20

Outre le défi d'accéder à des siliciums polysubstitués, les synthèses développées doivent aussi permettre de faire varier les substitutants. Lors de sa synthèse de mimes de dipeptides, Skrydstrup a été confronté à ce problème. Il a d'abord essayé une stratégie utilisant dans un premier temps une réaction d'hydrosilylation suivie d'une lithiation (Schéma 21). Cependant cette stratégie ne fonctionne pas lorsque les substitutants portent des fonctions plus sensibles (OBn, OAc, substituants sur les aromatiques,...).

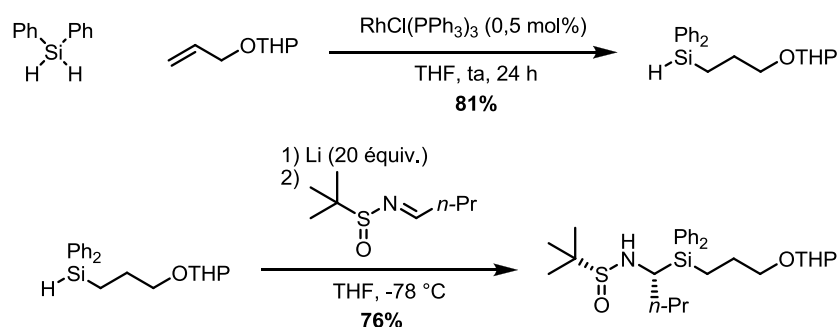


Schéma 21

<sup>41</sup> Tacke, R.; Forth, B.; Waelbroeck, M.; Gross, J.; Mutschler, E.; Lambrecht, G. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 505, 73-79.

Pour cette raison, une deuxième stratégie a été mise au point. Celle-ci consiste en l'utilisation de deux hydrosilylations successives dans des conditions douces et en un seul pot (Schéma 22). Ces conditions douces permettent de préparer un spectre plus large de silanes.<sup>42</sup>

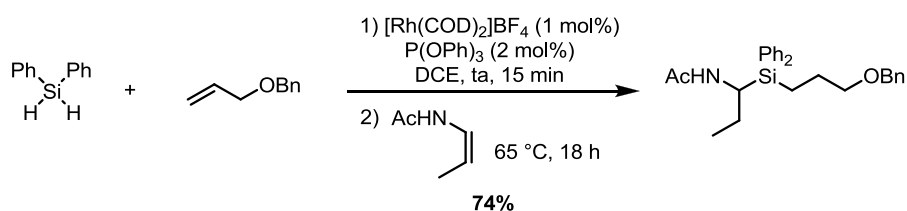


Schéma 22

Dans cette même optique d'accéder à une large gamme de composés avec une seule et même synthèse, Tacke a préparé des briques moléculaires silylées. Celles-ci peuvent être ensuite facilement utilisées pour donner des composés à visée thérapeutique contenant un atome de silicium. Par exemple le groupement 2-halogéno-5-pyridyle lié à un silicium peut être introduit grâce à deux briques moléculaires différentes. Le premier possède une fonction acide boronique qui peut être utilisée pour réaliser un couplage croisé de type Suzuki. L'acide 4-((2-halogéno-5-pyridyl)diméthylsilyl)phenylboronique est synthétisé à partir du diméthoxydiméthylsilane en réalisant deux substitutions nucléophiles avec des dérivés aromatiques lithiés. Ensuite, une série de fonctionnalisations permet d'obtenir l'acide boronique désiré (Schéma 23).<sup>43</sup>

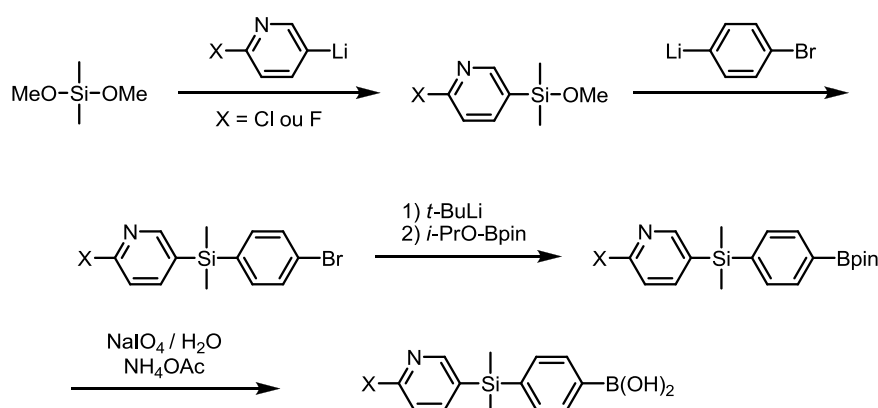


Schéma 23

<sup>42</sup> Min, G. K.; Hernández, D.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 457-470.

<sup>43</sup> Troegel, D.; Möller, F.; Burschka, C.; Tacke, R. *Organometallics* **2009**, *28*, 3218-3224.

L'autre méthode est l'attaque d'un nucléophile sur l'époxyde du (2-halogéno-5-pyridyl)diméthyl(oxiran-2-ylméthyl)silane. Ce dernier est obtenu en seulement deux étapes à partir du diméthyl(allyl)chlorosilane. Une substitution nucléophile sur le silicium permet d'abord d'introduire le groupement 2-halogéno-5-pyridyle puis l'époxydation de l'allylsilane conduit à la brique moléculaire souhaitée (Schéma 24).<sup>44</sup>

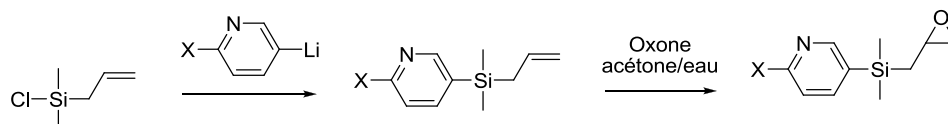


Schéma 24

Une autre brique moléculaire proposée par Tacke est la 4-silapipéridine. Dans ce motif le silicium est incorporé dans un azacycle. L'étape-clé qui permet la fermeture du cycle est une réaction de Staudinger cyclisante.<sup>45</sup> La même méthode a été utilisée pour accéder aux 4-silacyclohexan-1-ones (Schéma 25).<sup>46</sup>

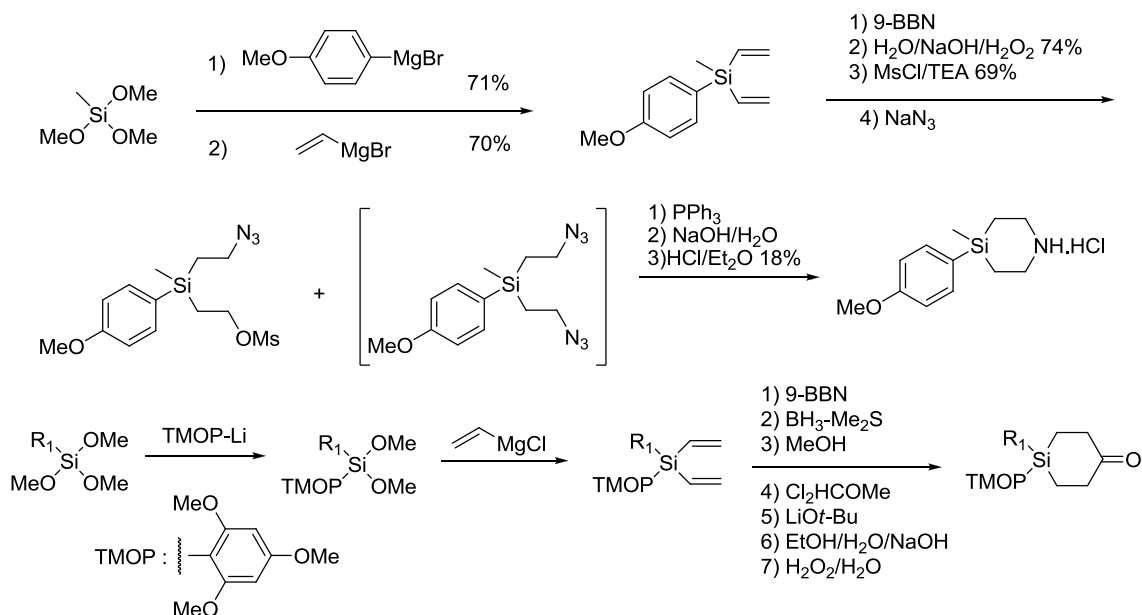


Schéma 25

<sup>44</sup> Troegel, D.; Möller, F.; Tacke, R. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 310-313.

<sup>45</sup> Fischer, M.; Tacke, R. *Organometallics* **2013**, 32, 7181-7185.

<sup>46</sup> Fischer, M.; Burschka, C.; Tacke, R. *Organometallics* **2014**, 33, 1020-1029.

La synthèse de ces silacyclohexanones requiert l'utilisation du groupement TMOP. Celui-ci a été décrit pour la première fois par Tacke comme groupement protecteur de chlorosilane. Il est introduit sur le silicium par simple substitution nucléophile. Etant donné le fort encombrement stérique que présente le groupement TMOP, la réaction de substitution peut se faire sur un polychlorosilane sans conduire à la polysubstitution du silicium. Le TMOP étant très sensible aux électrophiles, il est donc facilement clivé avec de l'acide chlorhydrique. En le couplant avec le DMOP (2,6-diméthoxyphényle) et le MOP (*p*-anisole), il est possible d'enchaîner trois substitutions nucléophiles sur le silicium de manière parfaitement contrôlées. Il est ensuite possible de cliver un, deux, ou trois des groupements protecteurs et retrouver ainsi un (poly)chlorosilane qui peut être engagé par la suite dans des réactions avec un ou plusieurs nucléophiles (Schéma 26).<sup>47</sup>

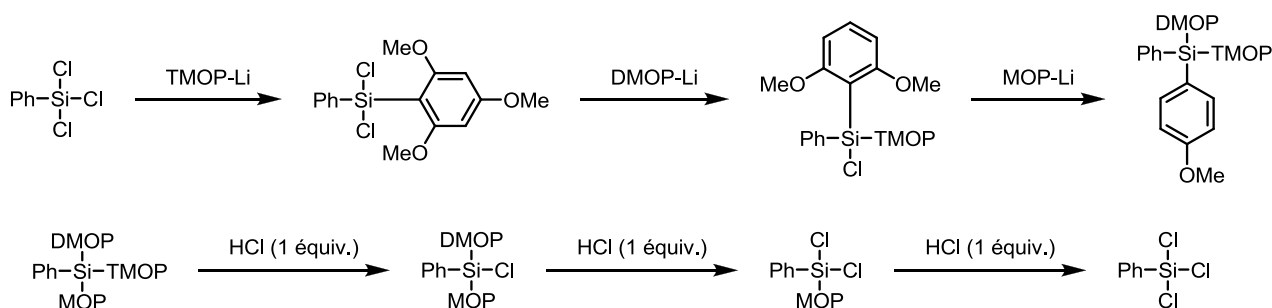


Schéma 26

## 5 Formation de cycles silylés

Dans le but d'accéder à des molécules toujours plus complexes, la synthèse de silacycles a également été développée. Ces silacycles peuvent être obtenus par fermeture de cycle qui peut se faire soit au niveau du silicium, soit au niveau des chaînes carbonées portées par le silicium. Dans cet aperçu, nous allons donc distinguer les deux méthodes et détailler dans un premier temps la fermeture de cycle par création de liaison C-C qui s'avère plus générale.

### A Création de liaison C-C

#### 1) Par substitution nucléophile

Une première possibilité pour accéder à un silacycle par création de liaison C-C est de faire une double substitution nucléophile sur les chaînes portées par le silicium comme l'a

<sup>47</sup> Popp, F.; Näscher, J. B.; Daiss, J. O.; Burschka, C.; Tacke, R. *Organometallics* **2007**, 26, 6014-6028.

décrit West pour la synthèse de silacyclobutanes. Le *bis*-(iodométhyl)-diméthylsilane en présence de diéthylmalonate et de méthanolate de sodium donne le silacyclobutane attendu avec un rendement de 50% (Schéma 27).<sup>48</sup>

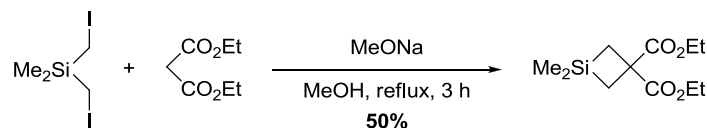


Schéma 27

## 2) Par métathèse cyclisante

Une autre possibilité est d'utiliser une réaction de métathèse cyclisante. Elle a été réalisée pour la première fois en version silylée par Basset avec le catalyseur de Schrock pour conduire à des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons.<sup>49</sup> Avec le catalyseur de Grubbs, Landais a pu obtenir des silacycles plus fonctionnalisés.<sup>50</sup> Undheim s'est illustré par la suite en préparant des silacycles plus grands et comportant différents groupements sur silicium (Schéma 28).<sup>51</sup>

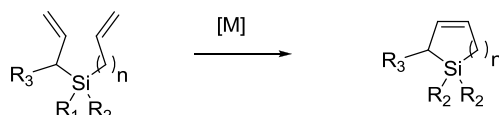


Schéma 28

## 3) Par cycloaddition

La cycloaddition thermique [4+2] de ène-diènes donne également de bons rendements pour la synthèse de bicycles silylés, toutefois aucune stéréosélectivité n'est observée (Schéma 29).<sup>52</sup>

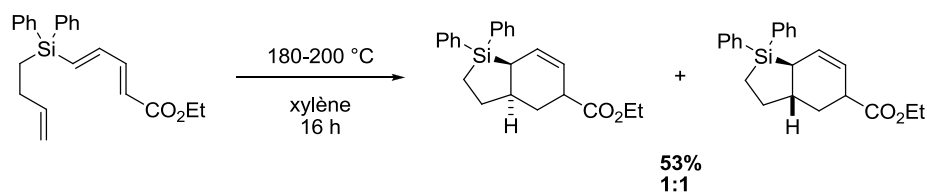


Schéma 29

<sup>48</sup> West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2339-2340.

<sup>49</sup> Leconte, M.; Pagano, S.; Mutch, A.; Lefevre, F.; Basset, J. M. *Bull. Soc. Chem. Chim. Fr.* **1995**, 1069-1071.

<sup>50</sup> Landais, Y.; Surange, S. S. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 581.

<sup>51</sup> Ahmad, I.; Falck-Pedersen, M. L.; Undheim, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 625, 160.

<sup>52</sup> Kahle, K.; J. Murphy, P.; Scott, J.; Tamagni, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 997.

D'autres réactions de cycloaddition peuvent être utilisées comme la cycloaddition [2+2+2]. Dans des conditions de catalyse au cobalt, Tacke a pu synthétiser un motif sila-indane présent dans des composés silylés odorants ou à visée thérapeutique (Schéma 30).<sup>53</sup>

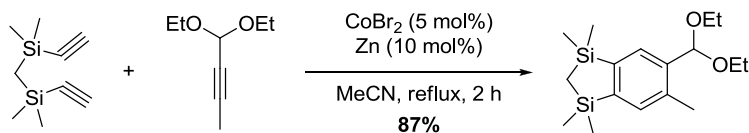


Schéma 30

Suzuki a accédé à des silacyclobutènes à partir de siladiynes à l'aide d'une catalyse au zirconium.<sup>54</sup> L'intermédiaire réactionnel de type zirconacycle peut également être utilisé comme précurseur d'hétéro- ou silahétérocycles insaturés (Schéma 31).<sup>55</sup>

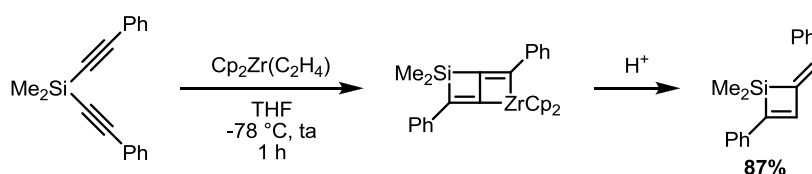


Schéma 31

#### 4) Par Friedel-Crafts

La réaction de Friedel-Crafts a également été employée pour la formation de silacycles. C'est ainsi que le motif silatétralone, a pu être obtenu comme analogue silylé en position 6 du motif AB de stéroïde (Schéma 32).<sup>56</sup>

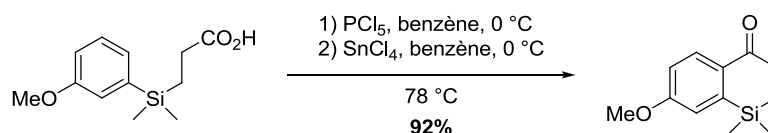


Schéma 32

#### 5) Par réaction de couplage

D'autres réactions classiques ont été également utilisées, comme la réaction de couplage de Heck. Dans une version intramoléculaire, un vinylsilane réagit avec un bromure

<sup>53</sup> Mizojiri, R.; Conroy, R.; Daiss, J.; Kotani, E.; Tacke, R.; Miller, D.; Walsh, L.; Kawamoto, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7738-7742.

<sup>54</sup> Takahashi, T.; Xi, Z.; Obora, Y.; Suzuki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2665-2666.

<sup>55</sup> Zhang, W.-X.; Zhang, S.; Xi, Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 541-551.

<sup>56</sup> Pitt, C. G.; Friedman, A. E.; Rector, D.; Wani, M. C. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2369-2377.

d'aryle pour conduire à un silane cyclique (Schéma 33).<sup>57</sup> La formation du cycle à six chaînons étant favorisée par rapport à celle du cycle à sept chaînons, la réaction de couplage a lieu sur le carbone éthylénique en  $\alpha$  de l'atome de silicium.

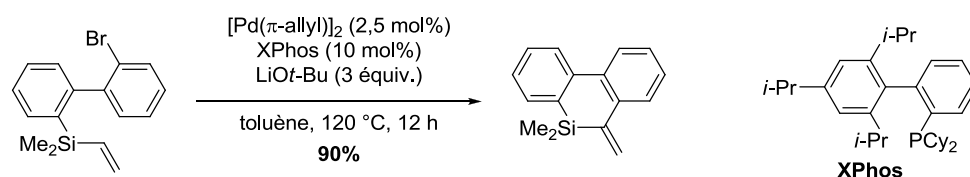


Schéma 33

Beaucoup de travaux récents ont été développés dans le but d'accéder à des siloles (silacyclopentadiène) car ceux-ci possèdent des propriétés très intéressantes en opto-électronique.<sup>58</sup> Dans ce contexte, Shimizu a décrit la fermeture de cycle à 5 chaînons de type silole grâce à un couplage de Heck impliquant un triflate en présence de palladium(II), de tricyclohexylphosphine et de diéthylamine dans du diméthylacétamide (DMA) à 100°C.<sup>59</sup> Un polycycle contenant un cycle azoté a également été préparé en utilisant le même genre de système catalytique (Schéma 34).<sup>60</sup> À l'état solide, ces composés possédant des cycles aromatiques azotés et silylés ont comme propriétés d'avoir une fluorescence bleue et un rendement quantique extrêmement élevé ce qui en font de bons candidats potentiels comme matériel organique pour les LED ou les panneaux solaires.<sup>61</sup>

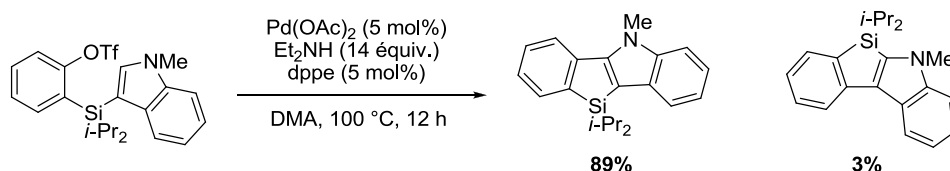


Schéma 34

Hayashi a développé avec succès la version énantiosélective de cette réaction avec un système catalytique composé d'acétate de palladium (II), d'un ligand chiral de type ferrocène

<sup>57</sup> Ouyang, K.; Liang, Y.; Xi, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4572-4575.

<sup>58</sup> Yamaguchi, S.; Tamao, K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3693-3702.

<sup>59</sup> Shimizu, M.; Mochida, K.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9760-9764.

<sup>60</sup> Mochida, K.; Shimizu, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8350-8351.

<sup>61</sup> Hou, J.; Chen, H.-Y.; Zhang, S.; Li, G.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16144-16145; Chen, H.-Y.; Hou, J.; Hayden, A. E.; Yang, H.; Houk, K. N.; Yang, Y. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 371-375; Chen, J.; Cao, Y. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 1714-1742; Wang, F.; Luo, J.; Yang, K.; Chen, J.; Huang, F.; Cao, Y. *Macromolecules* **2005**, *38*, 2253-2260.

et de diéthylamine dans du toluène à 60°C pendant 48h avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 35).<sup>62</sup>

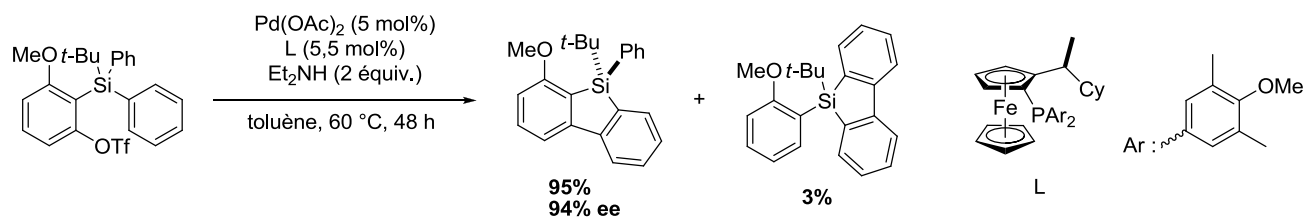


Schéma 35

### 6) Par activation de liaison C-H

L'activation d'une liaison C-H peut également avoir lieu sur un méthyle porté par le silicium. Grâce à une catalyse au palladium, Xi selon cette stratégie, accède à un cycle à six chaînons silylé plutôt qu'à un dibenzosilole (Schéma 36).<sup>63</sup>

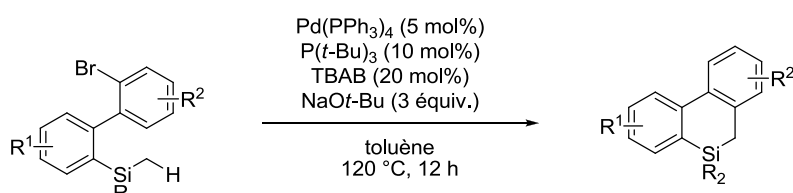


Schéma 36

## B Création de liaison Si-C

### 1) Par substitution nucléophile

Pour obtenir un silacycle par création de liaison Si-C, la première méthode est l'attaque d'une chaîne possédant deux carbones nucléophiles sur un silicium possédant au moins deux groupements partants. Le premier organosilane cyclique a été synthétisé par cette méthode par Bygden en 1915.<sup>64</sup> En 1954 West prépara 21 nouveaux silanes cycliques dont trois spiro-silanes encore jamais décrit (Schéma 37).<sup>65</sup>

<sup>62</sup> Shintani, R.; Otomo, H.; Ota, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7305-7308.

<sup>63</sup> Liang, Y.; Geng, W.; Wei, J.; Ouyang, K.; Xi, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1537-1542.

<sup>64</sup> Bygden, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1236-1242.

<sup>65</sup> West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6012-6014.



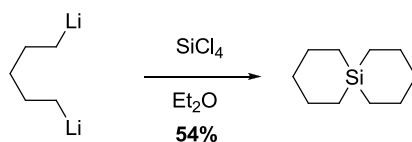


Schéma 37

Une méthode combinant une substitution nucléophile sur silicium et une autre substitution nucléophile sur un carbone a été mise au point par Dhimane, Fensterbank et Malacria pour accéder à des silapipéridines (Schéma 38). Il est à noter que la deuxième déprotonation se fait sélectivement sur l'hydrogène terminal en *cis*. Le (bromométhyl)diméthylchlorosilane, qui est un excellent 1,2-diélectrophile, va subir en premier l'attaque de l'anion vinylique sur le silicium.<sup>66</sup>

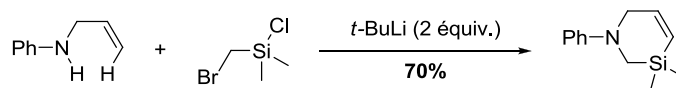


Schéma 38

Bien que relativement stable, la liaison carbone-silicium peut être coupée pour créer une autre liaison carbone-silicium. En 1958 Gilman a obtenu un silacycle par substitution nucléophile sur un silicium avec les départs d'un chlore mais aussi d'un groupement phényle. Au cours de cette réaction, le phényllithium libéré a pu être piégé, permettant de valider ce mécanisme de formation de silacycle (Schéma 39).<sup>67</sup>

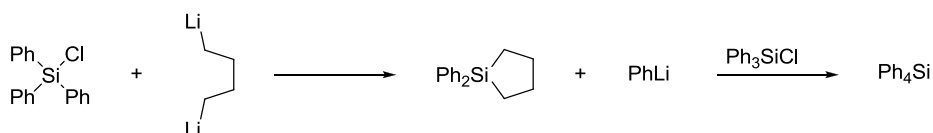


Schéma 39

Une étude de Xi a notamment permis de conclure quant à la labilité relative des substituants carbonés portés par le silicium (par ordre décroissant) : phényle, vinyle, méthyle, isopropyle.<sup>68</sup> Il a ainsi développé une méthode d'accès à divers siloles avec de bons à très

<sup>66</sup> Blaszykowski, C.; Brancour, C.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1674-1678.

<sup>67</sup> Wittenberg, D.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2677-2680.

<sup>68</sup> Wang, Z.; Fang, H.; Xi, Z. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 499-501.

bons rendements *via* le départ d'un groupement méthyle de l'atome de silicium (coupure de la liaison C–Si) par attaque intramoléculaire d'un dérivé lithié (Schéma 40).<sup>69</sup>

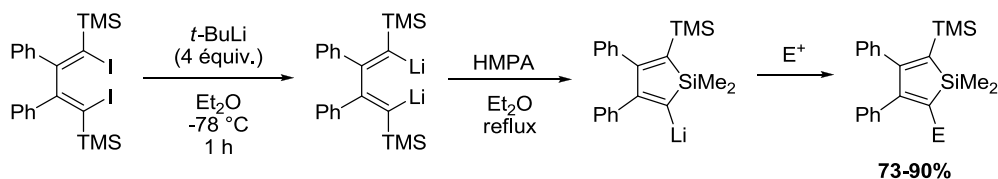


Schéma 40

Les réactifs de Grignard peuvent également conduire à des coupures de liaisons silicium-méthyle comme l'a démontré Van Klink. Il a ainsi pu accéder à un dibenzosilole avec un rendement de 91% à partir d'un biphenyle judicieusement substitué par un TMS et un bromure (Schéma 41).<sup>70</sup>

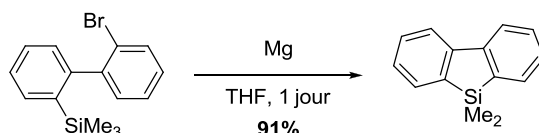


Schéma 41

Cependant, ces attaques intramoléculaires peuvent donner lieu à quelques surprises. En effet, un réarrangement intramoléculaire de type sila-Matteson a été observé par Maddaluno pour conduire à un mélange d'hétérosilacycles où la position relative du silicium dépend de la nature des substituants présents sur l'aromatique de départ (Schéma 42).<sup>71</sup>

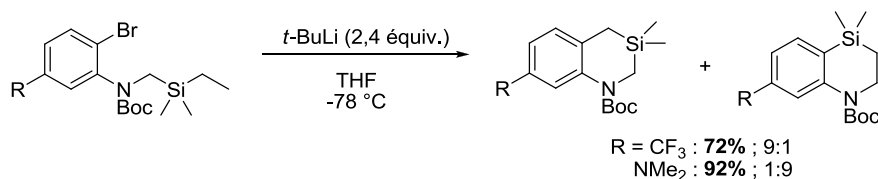


Schéma 42

<sup>69</sup> Wang, C.; Luo, Q.; Sun, H.; Guo, X.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3094-3095.

<sup>70</sup> van Klink, G. P. M.; de Boer, H. J. R.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F.; Spek, A. L. *Organometallics* **2002**, *21*, 2119-2135.

<sup>71</sup> François, C.; Boddaert, T.; Durandetti, M.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Meerpoel, L.; Angibaud, P.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2074-2077.

## 2) Par réaction de couplage

Les métaux de transition ont aussi été utilisés pour la formation de silacycle *via* rupture de liaison Si–Csp<sup>3</sup> dans des conditions plus douces.<sup>72</sup> Le premier exemple a été décrit par Chatani avec le catalyseur au rhodium [RhCl(COD)]<sub>2</sub> et du DABCO.<sup>73</sup> La réaction intramoléculaire mettant en jeu un dérivé biphenyle à la fois boré et silylé conduit au silafluorène correspondant avec un très bon rendement (Schéma 43).

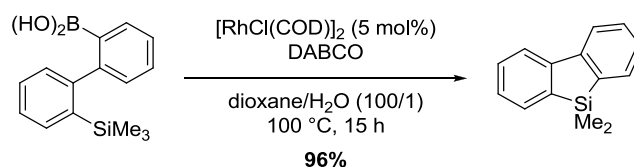


Schéma 43

Le second exemple de clivage de liaison Si–Csp<sup>3</sup> décrit dans la littérature est à mettre au crédit de Xi. Sa réaction se différencie en plusieurs points de celle de Chatani. Tout d’abord le métal utilisé est le palladium et le partenaire un bromure d’aryle. Dans cette réaction, la présence d’un aldéhyde est nécessaire pour obtenir de bons rendements. Son rôle est d’accélérer le passage du palladium(II) MePdBr au palladium(0), espèce réactive nécessaire pour un nouveau cycle catalytique. Cette méthode lui a permis d’accéder pour la première fois et de manière efficace à un benzosilolo[2,3-b]indole, qui est un nouveau type de sila-polyhétéroarène (Schéma 44).<sup>74</sup> La version intermoléculaire a également été développée.<sup>75</sup>

<sup>72</sup> Premier exemple de rupture non-cyclisante de liaison Si–Csp<sup>3</sup> non activé : Rauf, W.; Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4228-4230.

<sup>73</sup> Tobisu, M.; Onoe, M.; Kita, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7506.

<sup>74</sup> Liang, Y.; Zhang, S.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9204-9207.

<sup>75</sup> Liang, Y.; Geng, W.; Wei, J.; Xi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1934-1937.

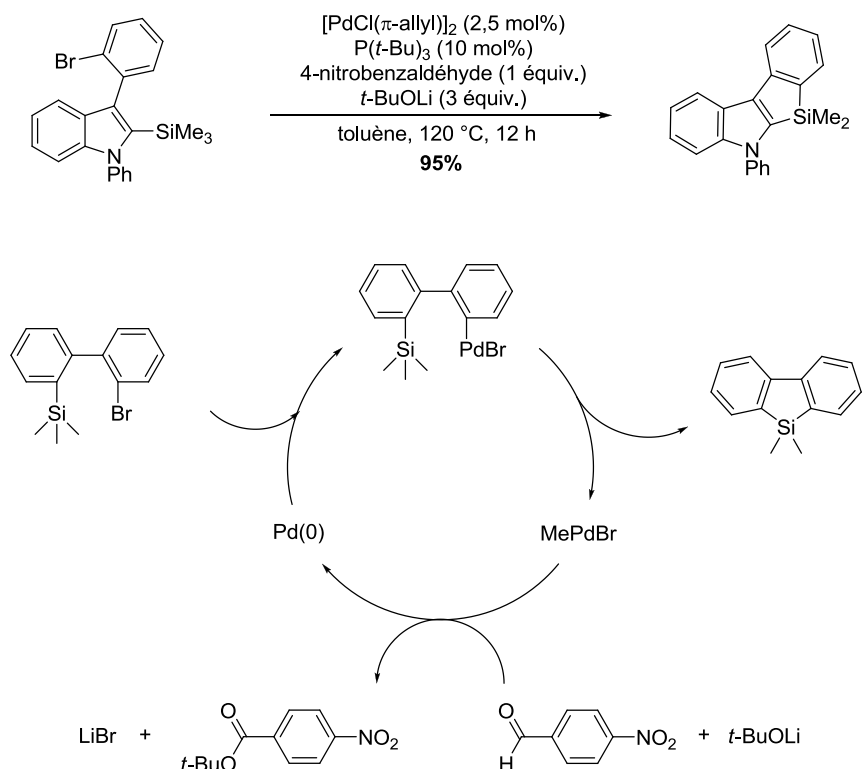


Schéma 44

Par ailleurs, la rupture de liaison entre un silicium et un groupement alkyle a également été utilisée pour conduire à un silahétérocycle. Dans cet exemple, il est à noter que la rupture de la liaison Si–*Carom* se fait quasiment exclusivement en faveur de la cyclisation (Schéma 45).<sup>76</sup> Il s'agit d'un rare cas où l'on coupe une liaison Si–C pour créer une liaison Si–O, à l'inverse de l'attaque d'un dérivé organométallique sur un alcoxysilane. De plus, cette réaction a été développée en version énantiosélective.

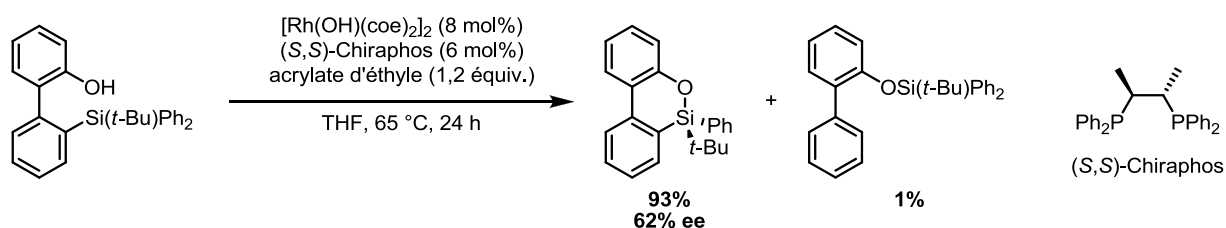


Schéma 45

### 3) Par activation de liaison Si–H

La coupure de liaison Si–H a aussi été utilisée dans des réactions intramoléculaires pour accéder à des silacycles. Evidemment, l'un des premiers exemples concerne

<sup>76</sup> Shintani, R.; Maciver, E. E.; Tamakuni, F.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16955-16958.

l'hydrosilylation. Fessenden décrit en 1973 son utilisation pour conduire à un silacycle (Schéma 46).<sup>77</sup> La sélectivité en faveur du cycle à 5 chaînons est expliquée par le passage par le métallacycle intermédiaire décrit dans le mécanisme de Chalk-Harrod.<sup>78</sup> La stabilité plus importante du métallacycle à six chaînons par rapport à celle de l'intermédiaire à sept chaînons permet de justifier la formation sélective du silapentane.

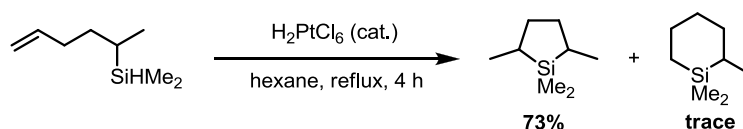


Schéma 46

Les hydrures de silane peuvent aussi donner lieu à une réaction de Friedel et Crafts en passant par un ion silicénium. On peut citer Kawashima qui a utilisé cette réaction pour synthétiser des silafluorènes (Schéma 47). La présence d'une base est nécessaire pour mener à bien la réaction et stabiliser les liaisons silicium-carbones aromatique formées.<sup>79</sup>

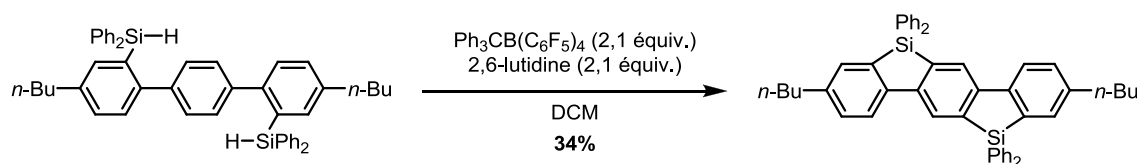


Schéma 47

De même, la réactivité de la liaison Si-H peut être combinée avec l'activation de liaison C-H, qui a déjà été décrite précédemment pour l'obtention des silacycles. Dans ce cas la combinaison de ces deux activations Si-H et C-H conduit au résultat d'une réaction formelle de déhydrogénation cyclisante. Le premier exemple a été décrit par Hartwig en 2005 dans des conditions particulièrement dures avec un complexe de platine (Schéma 48).<sup>80</sup>

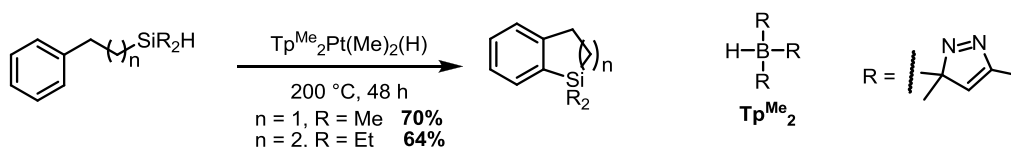


Schéma 48

<sup>77</sup> Fessenden, R. J.; Kray, W. D. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 87-89.

<sup>78</sup> Chalk, A. J.; Harrod, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 16-21.

<sup>79</sup> Furukawa, S.; Kobayashi, J.; Kawashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14192.

<sup>80</sup> Tsukada, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5022.

Takai a nettement adouci les conditions en utilisant le catalyseur de Wilkinson et a pu obtenir de cette façon des silafluorènes (Schéma 49).<sup>81</sup> Puis Hartwig a étendu la réaction à la préparation d'hétérosilacycles en partant d'un alcool ou d'un aldéhyde benzylique.<sup>82</sup>

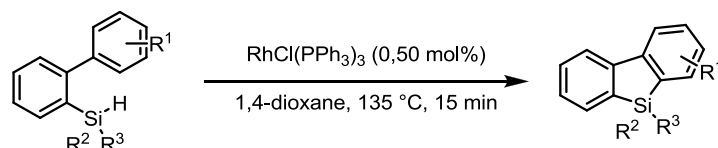


Schéma 49

Une autre méthode pour accéder à des silacycles est la cycloaddition [4+2] entre un silène et un diène. Les liaisons multiples avec un silicium étant défavorisées, tout le défi de ce type de réaction réside en la préparation *in situ* du silène. En 1983, Jones décrit la formation de silènes par élimination de chlorure de lithium après l'addition du *tert*-butyllithium sur l'insaturation d'un vinylsilane. Ce silène peut réagir ensuite avec le diène pour donner le silacyclohexène attendu, sous forme de deux diastéréoisomères, ainsi qu'un produit de *ène*-réaction (Schéma 50).<sup>83</sup>

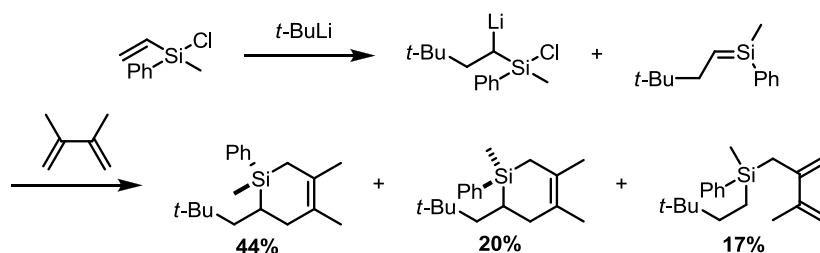


Schéma 50

La version intramoléculaire de la cycloaddition [4+2] a été décrite pour la première fois par Ottosson et Steel en 2014. Sous l'effet du chauffage, l'acyle silane se réarrange *in situ* en silène, qui est engagé dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour donner le composé tricyclique [6.7.6] avec des rendements allant jusqu'à 87% (Schéma 51).<sup>84</sup>

<sup>81</sup> Ureshino, T.; Yoshida, T.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14324.

<sup>82</sup> Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092.

<sup>83</sup> Jones, P. R.; Lee, M. E.; Lin, L. T. *Organometallics* **1983**, *2*, 1039.

<sup>84</sup> Czyzewski, M.; Sellars, J. D.; Guliashvili, T.; Tibbelin, J.; Johnstone, L.; Bower, J.; Box, M.; Davies, R. D. M.; Ottosson, H.; Steel, P. G. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 2919-2921.

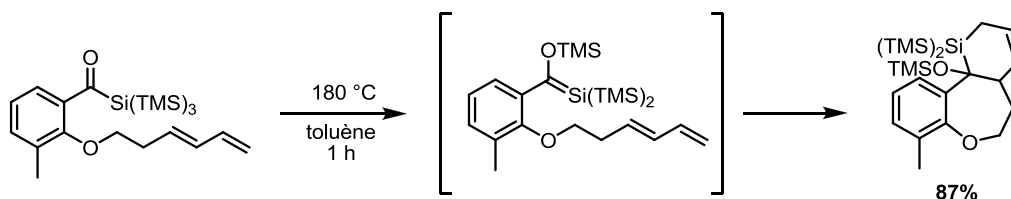


Schéma 51

Woerpl, qui développe énormément la chimie des silacyclopropanes (aussi appelés siliranes) et les transferts de silylène, a observé l'étonnante formation de silacyclobutanes à partir de thioallyles. Le mécanisme passerait par l'ion sulfonium cyclique dont l'ouverture conduirait au silacyclobutane (Schéma 52).<sup>85</sup>

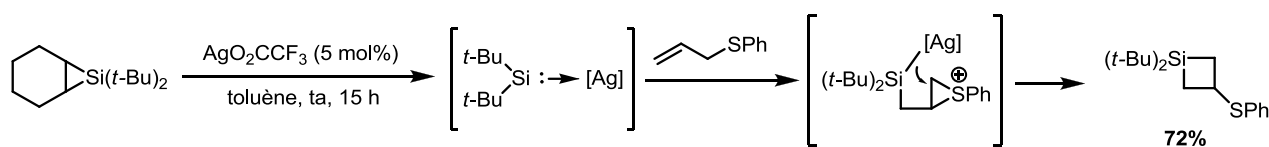


Schéma 52

## 6 Les silaisostères et bioisostères

Les progrès constants concernant la synthèse d'organosilanes ont permis la préparation de molécules de plus en plus complexes et surtout l'accès à des molécules d'intérêt et notamment à visées thérapeutiques. L'étude d'analogues silylés de composés carbonés déjà connus a démontré que l'incorporation d'un silicium, comme bioisostère du carbone, pouvait apporter une amélioration de l'activité biologique.

### A Isostérie et bioisostères

L'isostérie est un concept créé en 1919 par Langmuir qui a observé des similarités physiques entre certains composés, comme le méthane et  $\text{NH}_4^+$ .<sup>86</sup> En 1925, Grimm décrit la loi de déplacement des hydrures. Cette loi décrit l'un des quatre éléments précédant un gaz noble comme similaire à l'élément le suivant à condition d'être lié à un hydrogène. Par exemple un « CH » est similaire à un « N », et un «  $\text{CH}_2$  » est similaire à un « NH » lui-même similaire à un « O ». Dans les années 1930, Erlenmeyer redéfinit les isostères comme des atomes, ions, ou molécules possédant le même nombre d'électrons de valence. Il élargit

<sup>85</sup> Ager, B. J.; Bourque, L. E.; Buchner, K. M.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5729-5732.

<sup>86</sup> Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 1543.

ensuite le terme aux composés montrant des ressemblances d'activités au sein de systèmes biologiques. Il prouva que des anticorps étaient incapables de différencier les groupements CH<sub>2</sub>, O, ou NH dans les chaînes. En 1950, Harris Friedman apposa le terme de bioisostère pour ce genre d'équivalence tout en précisant que les isostères (similarités physiques) n'étaient pas obligatoirement des bioisostères (similarités biologiques). Les bioisostères ont des affinités pour la même cible pharmacologique mais peuvent être agonistes ou antagonistes entre eux.

D'une manière générale, les bioisostères peuvent être classés dans deux grands groupes, eux-mêmes séparés en plusieurs sous-groupes. Le premier groupe est celui des bioisostères classiques. Il contient les atomes ou groupes monovalents (A), divalents (B), trivalents (C), les atomes tétrasubstitués (D) et les cercles équivalents (E). Le second groupe, celui des bioisostères non-classiques, regroupe ceux qui ne respectent pas les équivalences au niveau du nombre d'électrons, d'atomes ou de valence. Il y a deux sous-groupes : celui des cercles équivalents aux structures acycliques, et celui des groupements échangeables.

En chimie médicinale, le but de ces catalogues d'équivalence est de jouer sur la taille, la forme, la distribution électronique, la polarisabilité, la polarité, la lipophilie ou bien le pK<sub>a</sub> pour conduire à des molécules à visée thérapeutique ayant la sélectivité désirée, diminuer la toxicité des composés, ou bien obtenir un nouveau composé brevetable. L'une des bioisostérie le plus connu est la substitution d'un hydrogène par un fluor afin d'augmenter la lipophilie de la molécule.

### **B Sila-isostères : les sila-explosifs**

Un des domaines d'applications de l'isostérie carbone-silicium assez inattendu et dernier venu est celui des explosifs. La découverte des propriétés explosives de certains organosilanes est ainsi intimement liée aux progrès effectués concernant les méthodes de synthèse de ces derniers. Ainsi, suite à l'amélioration de la préparation des (chlorométhyl)silanes,<sup>87</sup> des organosilanes de type Si(CH<sub>2</sub>X)<sub>4</sub> ont pu être préparés (X=SAc, SH, OAc, OH, Br, I).<sup>88</sup> Des silanes avec quatre groupements azotés ont également pu être synthétisés. Ces derniers sont les sila-analogues, dans lesquels le carbone central est remplacé

---

<sup>87</sup> Daiss, J. O.; Barth, K. A.; Burschka, C.; Hey, P.; Ilg, R.; Klemm, K.; Richter, I.; Wagner, S. A.; Tacke, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 5193-5197.

<sup>88</sup> Ilg, R.; Troegel, D.; Burschka, C.; Tacke, R. *Organometallics* **2006**, *25*, 548-551.



par un silicium, d'explosifs connus, respectivement le tétraazoture de pentaérythrityle et le tétranitrate de pentaérythritol (nitropenta, ou PETN). Le PETN est l'un des explosifs les plus puissants. Il a été utilisé lors de la seconde guerre mondiale. Il est toujours utilisé à des fins militaires mais aussi terroristes (attentat déjoué du vol Amsterdam-Détroit en 2009). Dans le civil, il est utilisé en démolition mais aussi qu'en médecine comme vasodilatateur (*Lentonitrat*). Son analogue silylé, le sila-PETN, a montré une sensibilité exacerbée par rapport à son parent carboné. En effet, un simple contact ou friction suffit à le faire exploser (Schéma 53).<sup>89</sup>

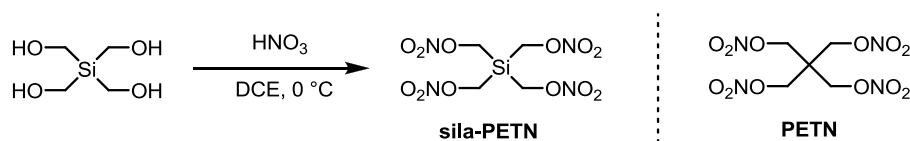


Schéma 53

Ce changement considérable de réactivité associé à un changement *a priori* anodin a été l'objet d'études théoriques, les méthodes expérimentales étant non-envisageables au vu de l'étonnante instabilité du composé. L'interaction entre l'oxygène en  $\gamma$  du silicium en  $\alpha$  fait que la liaison entre le silicium et le carbone se rompt partiellement alors que dans le même temps une liaison se crée entre l'oxygène et le silicium. Cela s'explique par la plus grande taille du silicium, et sa tendance facile pour passer à l'état d'hypervalence. L'énergie de cet état de transition est 48,1 kcal/mol plus bas en énergie que celui de l'analogue tout carboné PETN. La réaction conduit à la formation d'une liaison silicium-oxygène. Le produit de cette réaction est 31 kcal/mol plus stable dans le cas du composé silylé (Schéma 54).<sup>90,91</sup>

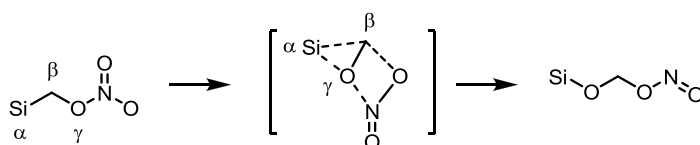


Schéma 54

L'exploitation de la création de liaisons silicium-oxygène dans le cas de la préparation d'explosifs est en plein « boum », cela depuis 2002 avec la découverte par accident du potentiel très explosif du silicium métallique lorsque celui-ci est sous forme de micro- ou

<sup>89</sup> Klapötke, T. M.; Krumm, B.; Ilg, R.; Troegel, D.; Tacke, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6908-6915.

<sup>90</sup> Liu, W.-G.; Zybin, S. V.; Dasgupta, S.; Klapötke, T. M.; Goddard Iii, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7490-7491.

<sup>91</sup> Murray, J.; Lane, P.; Nieder, A.; Klapötke, T.; Politzer, P. *Theor Chem Acc* **2010**, *127*, 345-354.

nanoparticule.<sup>92</sup> Avant ces découvertes, la bioisostérie du silicium vis-à-vis du carbone a été beaucoup plus étudié dans les domaines des chimies médicales et olfactives.

### C Sila-bioisostères : les sila-odorants

Le second plus ancien domaine d'application de l'isostérie du carbone-silicium est celui des molécules olfactives. Le pionnier de la chimie des sila-odorants est Wannagat qui synthétisa les premiers organosilanes olfactifs en 1982. Ces silanols avaient des odeurs similaires à leurs parents carbinols, apportant toutefois des nuances différentes. Ainsi, bien que l'odeur florale soit maintenue, celle-ci qui était de muguet pour les carbinols se rapprochait plus de la jacinthe pour les analogues silylés.<sup>93</sup>

Le second grand artisan des sila-odorants est Tacke, preuve en est sa collaboration avec le premier industriel mondial des parfums et des arômes : Givaudan. Cela montre également l'intérêt avec lequel l'industrie considère les effets de la substitution carbone-silicium dans des molécules olfactives. Tacke a récemment synthétisé la première molécule de sila-méthylpamplemousse. Celle-ci garde bien l'odeur du pamplemousse mais apporte une note agreste (champêtre).<sup>94</sup> La durée de vie de cette molécule et les produits issus de sa dégradation ont été étudiés. En milieu acide modéré (pH = 4-7), le sila-méthylpamplemousse est stable, tout comme son parent carboné. Cependant en milieu plus acide (pH = 2,5), le sila-analogue se dégrade plus vite, et *via* un mécanisme différent, qui conduit à un silanol (Schéma 55).

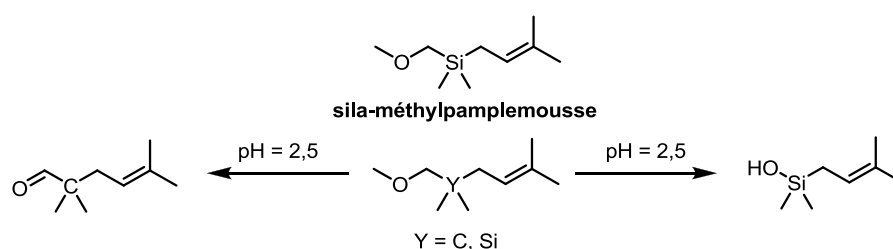


Schéma 55

Le majantol est une molécule olfactive commercialisée pour son parfum de muguet. Une étude a été faite sur l'influence de la bioisostérie carbone/silicium/germanium sur ses propriétés olfactives.<sup>95</sup> Cependant, les effets de la sila-substitution sont beaucoup plus

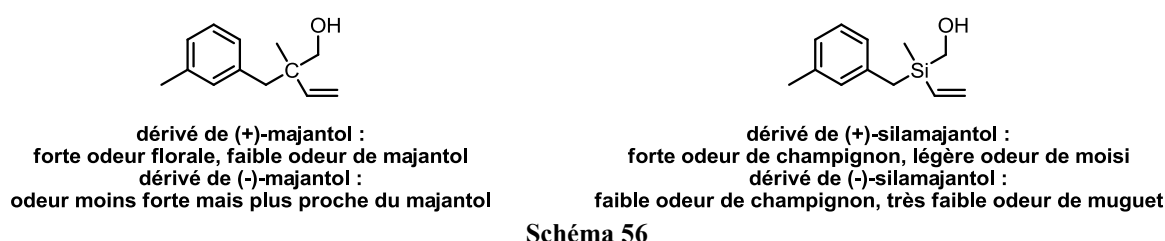
<sup>92</sup> Plessis, M. d. *Propellants, Explos. Pyrotech.* **2014**, 39, 348-364.

<sup>93</sup> Wrobel, D.; Tacke, R.; Wannagat, U.; Harder, U. *Chemische Berichte* **1982**, 115, 1694-1704.

<sup>94</sup> Friedrich, J.; Dörrich, S.; Berkefeld, A.; Kraft, P.; Tacke, R. *Organometallics* **2014**, 33, 796-803.

<sup>95</sup> Tacke, R.; Schmid, T.; Burschka, C.; Penka, M.; Surburg, H. *Organometallics* **2002**, 21, 113-120.

flagrants dans le cas d'un dérivé vinylique du majantol. Que ce soit pour la molécule carbonée ou silylée, l'énantiomère (+) a une odeur plus forte que le (-). Dans le cas des énantiomères carbonés, le (+) possède une forte odeur florale tandis que l'énantiomère (-) a une faible odeur de muguet, le rapprochant donc plus du majantol. L'analogue silylé (+) a quant à lui une forte odeur de champignon accompagnée d'une légère odeur de moisi. La sila-substitution a donc une grande influence sur l'interaction de la molécule vis-à-vis des récepteurs, même si dans ce cas elle est difficilement appréciable à sa juste valeur. L'énantiomère (-) du composé silylé a une odeur beaucoup plus faible mais beaucoup plus agréable puisqu'il est possible d'y sentir du muguet (Schéma 56).<sup>96</sup>



Les huiles de patchouli (odeurs boisées, terrestres, et camphrées) représentent le second plus important marché d'huiles odorantes, surclassant même deux fois celui des huiles de roses.<sup>97</sup> Cependant la complexité de la molécule de patchoulol, le principal composé de l'huile, rend sa synthèse désavantageuse, d'autant plus par rapport au coût de l'extraction de l'huile de patchouli (de 50 à 200 €/kg). Des recherches ont donc été menées pour synthétiser des analogues plus simples, notamment par stratégie *seco* (analogue acyclique de composé parent cyclique). Dans ce contexte, des sila-analogues ont été préparés et leurs propriétés olfactives testées, ainsi que celles de leur version carbonée. Les deux meilleurs composés portent des groupements cyclopropyles. Le sila-odorant présente de meilleures propriétés olfactives, étant six fois plus odorant que le patchoulol puisque seulement 0,14 ng du sila-analogue par litre d'air suffisent pour qu'il soit ressenti. De plus, sa synthèse est beaucoup plus facile que celle du dérivé carboné, la rendant transposable au niveau industriel (Schéma 57).

<sup>96</sup> Schmid, T.; Daiss, J. O.; Ilg, R.; Surburg, H.; Tacke, R. *Organometallics* **2003**, 22, 4343-4346.

<sup>97</sup> Sunderkötter, A.; Lorenzen, S.; Tacke, R.; Kraft, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7404-7421.

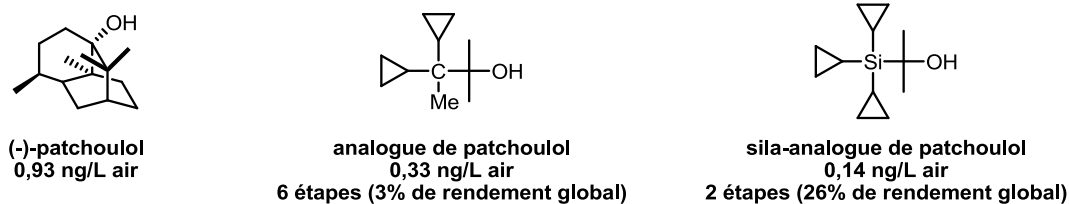


Schéma 57

## D Sila-biosisostères : les sila-drogues

### 1) Historique

Les premiers développements de l'isostérie carbone-silicium ont vu le jour dans le domaine de la chimie médicinale. Historiquement, la première synthèse d'analogue silylé de composé connu en vue d'une application thérapeutique est celle d'un acide gras décrite en 1952 par Shirley (Schéma 58). Les auteurs attendaient de la présence du silicium dans la chaîne carbonée qu'elle perturbe le métabolisme de la tuberculose.<sup>98</sup> Cependant aucune étude concernant l'activité biologique n'a été rapportée pour ces travaux.

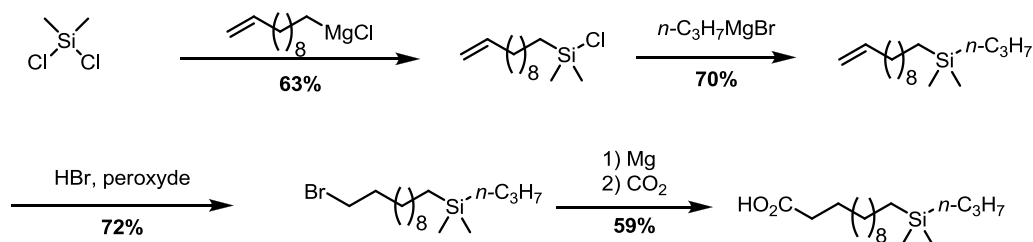


Schéma 58

Les premiers tests biologiques effectués sur des analogues silylés sont à mettre au crédit de Sommer qui synthétisa en 1954 des dérivés de l'acide barbiturique. Dans l'analogue d'acide silabarbiturique proposé, le silicium est incorporé sous la forme d'un groupement triméthylsilyle, et ce comme simple substituant (Schéma 59).<sup>99</sup> Malheureusement, à notre connaissance, les résultats de l'étude biologique n'ont jamais été publiés.

<sup>98</sup> Bunnell, R. H.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1545-1550.

<sup>99</sup> Sommer, L. H.; Goldberg, G. M.; Barnes, G. H.; Stone, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1609-1612.

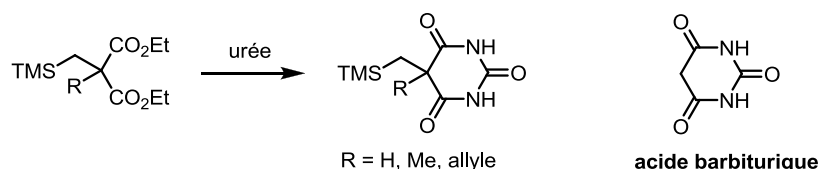


Schéma 59

Fessenden, qui fut un pionnier dans la synthèse de silaisostères, synthétisa des spirobarbituriques avec pour la première fois pour un silabioisostère, un silicium incorporé dans un cycle supplémentaire n'appartenant pas à la molécule carbonée parente. Son activité fut étudiée (et publiée) mais malheureusement celle-ci était inexistante. Cela s'expliquerait par la présence du groupement *gem*-diméthyle supplémentaire comparé à un CH<sub>2</sub> qui pourrait induire une gêne stérique préjudiciable à l'interaction avec les récepteurs biologiques (Schéma 60).<sup>100</sup>

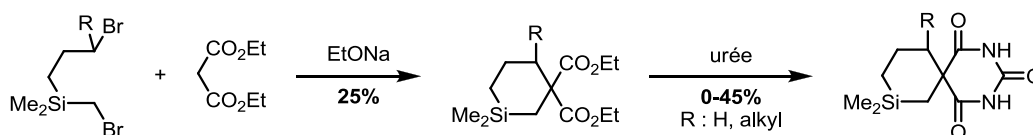


Schéma 60

Dès 1971, Barcza déposa un brevet pour un sila-analogue de médicament déjà existant. Il s'agissait de la sila-glycérine. L'application du brevet est pour une utilisation en médecine mais il y fait également référence à l'utilisation de la sila-glycérine comme explosif.

101

## 2) Apport du silicium

De nombreux composés contenant un silicium dans leur squelette ont été synthétisés et testés biologiquement. Cela a permis de constater les modifications que peut apporter un atome de silicium dans une molécule à visée thérapeutique. L'origine de ces modifications vient des différences entre le carbone et le silicium. Au premier rang de ces différences : la taille. Le silicium a un rayon covalent plus grand (117 pm contre 77 pm) et ses liaisons avec les autres éléments sont plus longues de 20% en moyenne (C–Si 1,87 Å ; C–C 1,54 Å). La géométrie de la molécule est modifiée et cet effet est amplifié dans les cycles, lesquels voient leur conformation fortement changer, tout cela justifiant des interactions modifiées entre la molécule et le récepteur biologique. Par exemple, les analogues silylés disila-SR1137 et

<sup>100</sup> Fessenden, R. J.; Larsen, J. G.; Coon, M. D.; Fessenden, J. S. *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 695-698.

<sup>101</sup> Barcza, S. U.S. Patent 3,592,831, July 13, **1971**.

disila-indane de SR-11237, qui sont des activateurs des récepteurs rétinoïdes X, sont plus actifs (10 fois plus pour l'indane SR-11237) que leurs parents carbonés (Schéma 61).<sup>102</sup> Ces résultats montrent bien que la sila-substitution peut augmenter l'activité d'un composé carboné déjà connu.

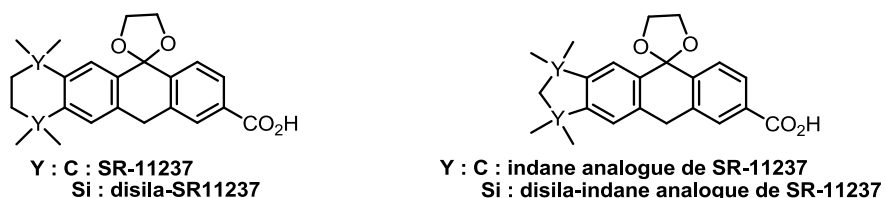


Schéma 61

L'analogue non-stéroïdique de la vitamine D, LG190155, est un activateur des récepteur de la vitamine D<sub>3</sub> (VDR) et possède une faible activité d'antagoniste des récepteurs androgènes (AR). Sa sélectivité est donc en faveur des récepteurs VDR. Cependant la substitution de l'atome de carbone par un atome de silicium dans le lien (Schéma 62) diminue l'activité vis-à-vis des récepteurs VDR et augmente celle vis-à-vis des récepteurs AR. Ces changements d'activité conduisent à l'inversion de la sélectivité entre les récepteurs VDR et AR.<sup>103</sup> Là encore, l'influence que peut avoir la sila-substitution sur la sélectivité vis-à-vis des récepteurs a pu être prouvée et fait écho aux résultats observés avec les sila-odorants.

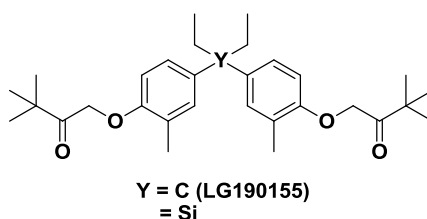


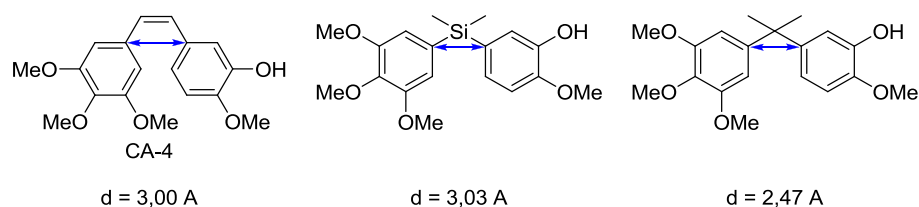
Schéma 62

La combretastatine A-4 (CA-4) a démontré une très grande activité antitumorale, et une prodrogue de ce composé est en phase clinique II pour le traitement contre les tumeurs. Cependant l'isomérisation de la double liaison *cis* en *trans* pendant le stockage ou l'administration diminue son activité. Grâce à sa plus grande taille, le silicium peut également servir d'isostère de liaison double *cis*. Ainsi l'analogue silylé montre la même activité que la

<sup>102</sup> Lippert, W. P.; Burschka, C.; Götz, K.; Kaupp, M.; Ivanova, D.; Gaudon, C.; Sato, Y.; Antony, P.; Rochel, N.; Moras, D.; Gronemeyer, H.; Tacke, R. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1143; Tacke, R.; Müller, V.; Büttner, M. W.; Lippert, W. P.; Bertermann, R.; Daiß, J. O.; Khanwalkar, H.; Furst, A.; Gaudon, C.; Gronemeyer, H. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1797.

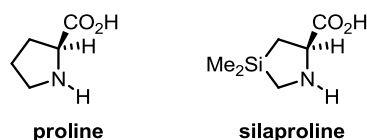
<sup>103</sup> Nakamura, M.; Makishima, M.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1643-1651.

combretastatine A-4 tout en étant beaucoup plus stable (Schéma 63).<sup>104</sup> Même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'une sila-substitution, l'incorporation judicieuse d'un atome de silicium dans la molécule permet d'augmenter la durée de vie de celle-ci sans diminuer son activité.



**Schéma 63**

La deuxième différence est la plus grande lipophilie des composés silylés, permettant d'améliorer grandement la distribution dans le corps des composés actifs. Les pénétrations tissulaire et cellulaire sont facilitées ainsi que l'administration orale chez les patients. De plus, les cellules cancéreuses étant généralement plus lipophiles, la biodisponibilité est augmentée. A titre d'exemple, il a été montré que le remplacement de prolines par des silaprolines (Schéma 64) permet d'augmenter la pénétration du peptide Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro de l'ordre de 20 fois sans modifier la structure dans l'espace du peptide.<sup>105,106</sup>



**Schéma 64**

Un second exemple est l'étude de différents phénols *para*-substitués. Celle-ci a démontré le côté plus lipophile mais aussi hydrophobe du silicium comparé au carbone.<sup>107</sup> Lors de cette même étude l'acidité des phénols a été mesurée et a illustré l'effet de l'électropositivité du silicium vis-à-vis du carbone. En effet le silicium est plus électropositif (1,74 sur l'échelle d'électronégativité de Pauling) par rapport au carbone (2,50). La présence du centre électro-appauvri (le silicium), induit une modification de l'acidité du phénol (Schéma 65).

<sup>104</sup> Nakamura, M.; Kajita, D.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7381-7391.

<sup>105</sup> Pujals, S.; Fernández-Carneado, J.; Kogan, M. J.; Martinez, J.; Cavelier, F.; Giralt, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8479.

<sup>106</sup> Mortensen, M.; Husmann, R.; Veri, E.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1002-1010.

<sup>107</sup> Fujii, S.; Miyajima, Y.; Masuno, H.; Kagechika, H. *J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 160-166.

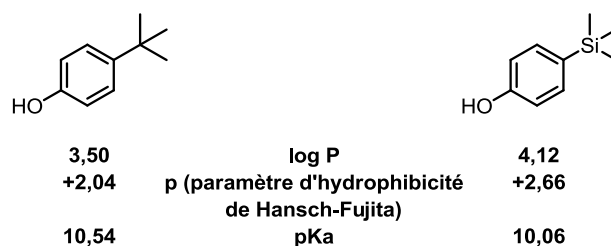


Schéma 65

Cela conduit également les silanols à faire des liaisons hydrogène beaucoup plus fortes que les alcools classiques. De plus, le silicium a la possibilité de porter plusieurs fonctions alcool, on parle alors de silanediol ou silanetriol. La formation simple de ces composés (polysilanols) est rendue possible grâce à la faible tendance du silicium à former des liaisons multiples. Ainsi, les *gem*-silanediols sont plus stables que les silanones alors que l'inverse est observé en version carbonée. Grâce à sa réactivité différente, il est donc possible d'accéder avec le silicium à des molécules inaccessibles avec les analogues carbonés.

L'exploitation principale de ces propriétés est l'utilisation de silanediols comme inhibiteurs de protéase. Une trentaine d'inhibiteurs de protéases sont utilisés cliniquement dans différents traitements (hypertension, SIDA, cancers, thromboses,...) pour un marché de 6 milliards de dollars. Les protéases peuvent être classées en quatre grandes familles selon leur mécanisme d'action : protéase à sérine, à thiol, à acide aspartique et les métalloprotéases. Au cours de ses travaux pionniers sur l'utilisation de silanediols comme inhibiteurs de protéase,<sup>108</sup> Sieburth a montré l'efficacité des silanediols sur trois de ces quatre familles. Les silanediols peuvent être des analogues de carbinols pour inhiber les protéases à acide aspartique,<sup>109</sup> ou bien des analogues de phosphonates pour inhiber les métallo-protéases.<sup>110</sup> Dans le cas de protéases à sérine, le silanediol va se lier de manière covalente *via* l'attaque de l'alcool de la sérine sur le silicium, passage par un silicate pentavalent, puis départ d'un groupement hydroxyle (Schéma 66).<sup>111</sup>

<sup>108</sup> Sieburth, S. M.; Chen, C.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 311-322.

<sup>109</sup> Chen, C.-A.; Sieburth, S. M.; Glekas, A.; Hewitt, G. W.; Trainor, G. L.; Erickson-Viitanen, S.; Garber, S. S.; Cordova, B.; Jeffry, S.; Klabe, R. M. *Chemistry & Biology* **2001**, 8, 1161-1166.

<sup>110</sup> Mutahi, M. w.; Nittoli, T.; Guo, L.; Sieburth, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7363-7375.

<sup>111</sup> Singh, S.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4422-4425.



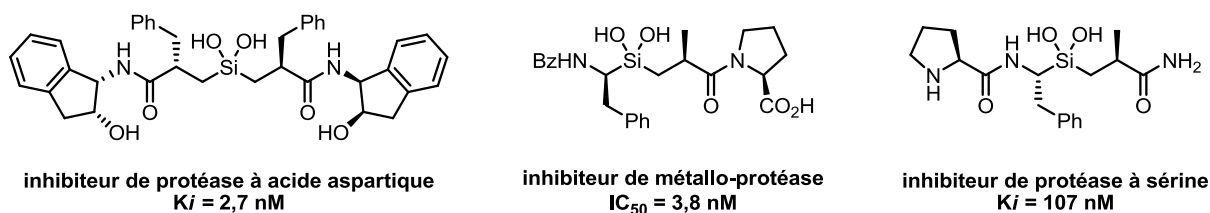


Schéma 66

Une autre exploitation possible de la faible tendance du silicium à former des liaisons multiples est le blocage de certains mécanismes de dégradation impliquant justement des intermédiaires insaturés. Ce type de mécanisme est décrit dans le cas de l'halopéridol (agent antipsychotique) qui avait montré en essai clinique qu'un de ses produits de dégradation est un ion pyridinium. Or celui-ci est suspecté dans le développement de la maladie de Parkinson. L'analogue silylé de l'halopéridol ne se dégrade pas en ion pyridinium étant donné que la formation de liaison double silicium-carbone est défavorisée. Celle-ci passe par une ouverture du cycle sila-pipéridine, qui n'est pas observée dans le cas du parent carboné (Schéma 67).<sup>112</sup> Ainsi, la dégradation du dérivé silylé ne conduit pas à la formation d'un quelconque produit toxique.

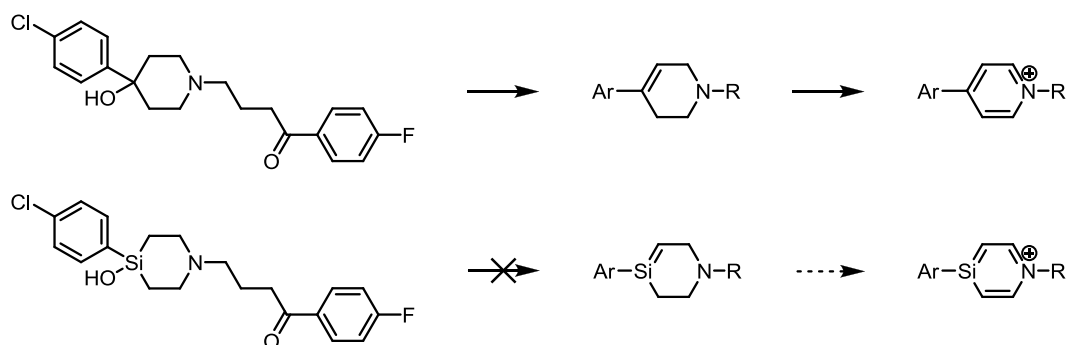


Schéma 67

Toutefois, malgré les effets souvent bénéfiques de l'introduction de silicium dans les molécules citées précédemment, à ce jour, aucune d'entre elle n'a été engagée en phase clinique ou commercialisée.

<sup>112</sup> Tacke, R.; Popp, F.; Müller, B.; Theis, B.; Burschka, C.; Hamacher, A.; Kassack, M. U.; Schepmann, D.; Wünsch, B.; Jurva, U.; Wellner, E. *ChemMedChem* **2008**, 3, 152.

## E Exemples d'utilisation de composés silylés bioactifs

### 1) Commercialisés

Actuellement les quatre seules molécules biologiquement actives contenant un silicium sont commercialisées dans le domaine agricole. Il s'agit des :

- Flusilazole (DuPont), un fongicide qui est utilisé dans plusieurs mélanges sur le marché : Nustar®, Punch® , Olymp®, Benocap®
- Silafluofen, un insecticide très utilisé en Asie (depuis 1995 au Japon) car peu toxique pour les poissons
- Mival, un silatrane commercialisé sous le nom de Mival-Agro® ; testé originellement comme agent de cicatrisation<sup>113</sup>
- Silthiopham, un fongicide commercialisé depuis 10 ans par Monsanto sous le nom de Latitude (Schéma 68).

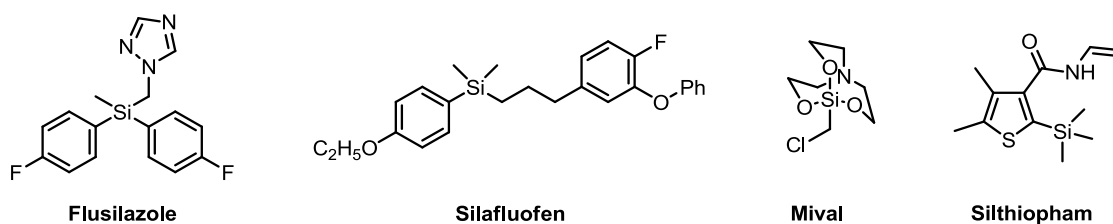


Schéma 68

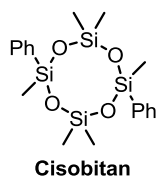
### 2) Développés

En chimie médicinale, huit composés ont été engagés dans des essais cliniques chez l'Homme.<sup>114</sup> Le premier fut le Cisobitan en 1983 qui a présenté une très bonne activité, équivalente à l'œstradiol, chez les patients atteint de cancers sensibles aux stéroïdes (Schéma 69).<sup>115</sup> Sa toxicité est plus faible et engendre très peu d'effets secondaires lors des traitements qu'ils soient inférieurs ou supérieurs à 6 mois. Son efficacité a été démontrée en phase clinique II mais ses avantages thérapeutiques vis-à-vis des œstrogènes ne se sont pas révélés significatifs et son développement clinique s'est arrêté.

<sup>113</sup> <http://agrosil.ru/?lang=en>

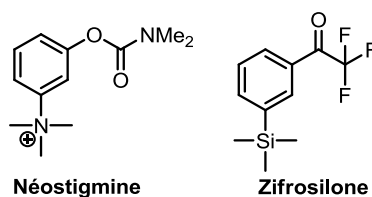
<sup>114</sup> Sandoz 58-112, un relaxant musculaire développé en phase clinique I est très peu référencé et ne sera donc pas abordé ; Tse, F. L. S.; Jaffe, J. M.; Dain, J. G. *Journal of Clinical Pharma.* **1984**, 24, 47-57.

<sup>115</sup> Alfthan, O.; Andersson, L.; Luigi Esposti, P.; Dorothea Fosså, S.; Arne Gammelgaard, P.; Erik Gjörres, J.; Isacson, S.; Rasmussen, F.; Ruutu, M.; von Schreeb, T.; Setterberg, G.; Strandell, P.; Strindberg, B. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **1983**, 17, 37.



**Schéma 69**

Le Zifrosilone est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, analogue à la Néostigmine (Prostigmine®, Néostigmine®), qui a démontré une bonne activité pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Schéma 70).<sup>116,117</sup> La présence du groupement triméthylsilyle permet d'augmenter la lipophilie de la molécule et ainsi améliorer la biodisponibilité et les pénétrations tissulaire et cellulaire. Son administration par voie orale est également bien tolérée. Le Zifrosilone a donné d'excellents résultats en phase clinique I mais son étude a été arrêtée en phase clinique II, celui-ci inhibant également l'acétylcholinestérase des globules rouges.



**Schéma 70**

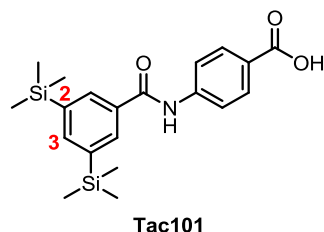
La volonté d'accroître la lipophilie d'un composé actif est elle aussi à la base de la conception du Tac101. Il a été synthétisé pour la première fois en 1990 par le groupe de Shudo (Université de Tokyo) comme analogue d'agoniste de récepteur rétinoïque. Pour augmenter l'activité, la position 2 doit être encombrée et la C2–C3 doit être hydrophobe. Les auteurs ont donc remplacé les groupements *iso*-propyle ou *tert*-butyle en position 2 par un triméthylsilyle afin de maintenir l'encombrement stérique et d'augmenter l'hydrophobie. Cette même hydrophobie en région C2–C3 est augmentée par la présence d'un triméthylsilyle supplémentaire à proximité.<sup>118</sup> L'activité de Tac101 contre le cancer des ovaires est

<sup>116</sup> Schirlin, D.; Collard, J.-N.; Hornsperger, J.-M. EP0409676 **1991**.

<sup>117</sup> Hornsperger JM, Collard JN, Heydt JG, Giacobini E, Funes S, DowJ, Schirlin D. *Biochem Soc Trans* **1994**, 22, 758.

<sup>118</sup> Yamakawa, T.; Kagechika, H.; Kawachi, E.; Hashimoto, Y.; Shudo, K. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1430.

comparable à celle du paclitaxel (Taxol).<sup>119</sup> Les premiers essais cliniques eurent lieu en 2002 et portaient sur son utilisation dans le cas de cancers avancés.<sup>120</sup> Des essais cliniques ont également été réalisés (phase I) pour le traitement du cancer de la prostate, ou des poumons. Il a également été engagé jusqu'en phase II pour le traitement du cancer du foie de type carcinome hépatocellulaire (CHC) qui est l'un des cancers les plus fréquents.<sup>121</sup> Malheureusement en 2011, son développement a été arrêté suite à des problèmes de « sécurité » sans plus de précision.<sup>122</sup> (Schéma 71).



**Schéma 71**

La tolperisone (commercialisée sous le nom de Mydocalm) est un relaxant musculaire. Un programme de recherche visant à développer un analogue ayant une plus longue durée de vie et une meilleure biodisponibilité a été mené. Parmi toutes les molécules étudiées dans ce programme, la silperisone (Richter Gedeon)<sup>123</sup> avait le meilleur potentiel. Chez le rat et le chat, la silperisone a montré une durée de vie plus longue et une meilleure biodisponibilité que la tolperisone. Les effets secondaires, notamment locomoteurs, étaient grandement diminués. Des essais cliniques en phase I ont été menés pour le traitement des spasmes musculaires. Ainsi, chez l'homme le temps de demi-vie de la silperisone était de 12h à 16h. Malheureusement, la toxicité chronique observée chez le chien a conduit à mettre un terme à son développement (Schéma 72).<sup>124</sup>

<sup>119</sup>Suzuki, N.; Aoki, D.; Oie, S.; Horiuchi, M.; Hasegawa, Y.; Ezawa, S.; Suzuki, A.; Susumu, N.; Hosoi, F.; Kitazato, K.; Nozawa, S. *Gynecologic Oncology* **2004**, *94*, Ezawa, S.; Suzuki, N.; Ohie, S.; Higashiguchi, A.; Hosoi, F.; Kitazato, K.; Susumu, N.; Aoki, D. *Gynecologic Oncology* **2008**, *108*, 627.643.

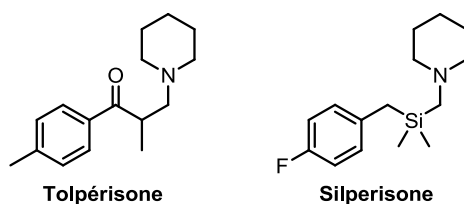
<sup>120</sup> Rizvi, N. A.; Marshall, J. L.; Ness, E.; Hawkins, M. J.; Kessler, C.; Jacobs, H.; Brenckman, W. D.; Lee, J. S.; Petros, W.; Hong, W. K.; Kurie, J. M. *J. Clin. Oncol.* **2002**, *20*, 3522.

<sup>121</sup> Higginbotham, K. B.; Lozano, R.; Brown, T.; Patt, Y. Z.; Arima, T.; Abbruzzese, J. L.; Thomas, M. B. *J Cancer Res Clin Oncol* **2008**, *134*, 1325.

<sup>122</sup> Williams, R. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, *20*, 1479.

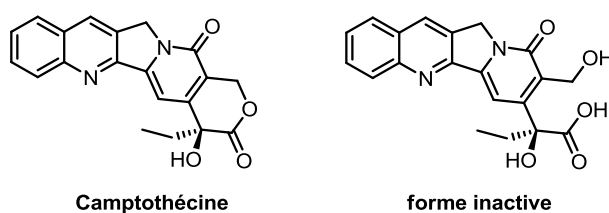
<sup>123</sup> Farkas, S.; Foeldeak, S.; Karpati, E.; Hegyes, P.; Kreidl, J.; Szporny, L.; Czibula, L.; Petofi Vassne, S. *EP0468825* **1992**.

<sup>124</sup> Farkas, S. *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 218.



**Schéma 72**

La camptothécine, découverte en 1970, est un composé naturel qui présente une très bonne activité antitumorale comme inhibiteur de la topoisomérase I. Pour cela, la lactone doit être fermée (Schéma 73), or seulement 20% de la camptothécine est sous cette forme dans le plasma. La majeure partie de la camptothécine est donc sous une forme inactive voir toxique. L'idée des chimistes médicaux est donc de synthétiser des analogues plus lipophiles qui pourraient passer plus rapidement les barrières cellulaires et ainsi éviter l'ouverture de la lactone dans le sang. Par la même occasion, ces analogues seraient également plus présents dans les tumeurs car celles-ci sont plus lipophiles que les cellules saines.



**Schéma 73**

La karenitécine (Bionumerik)<sup>125</sup> a été développée dans cette optique. Ainsi, sa biodisponibilité par voie orale est de 67%, ce qui est plus du double de celle décrite dans le cas du topotécan (analogue de la camptothécine actuellement sur le marché) qui l'est à hauteur de 30%. De plus, la karenitécine est à 85% sous sa forme active (lactone fermée). Des essais cliniques pour son utilisation contre le cancer des ovaires ont été menés jusqu'à la phase III qui a été complétée récemment. Lors de la phase II, la karenitécine a montré une plus grande biodisponibilité et une durée de vie plus longue que les autres analogues de camptothécine.<sup>126</sup> Elle est également allée jusqu'aux phases II pour le traitement de cancer des poumons,<sup>127</sup> de tumeurs au cerveau ou de la peau (Schéma 74).<sup>128</sup> Un autre sila-analogue

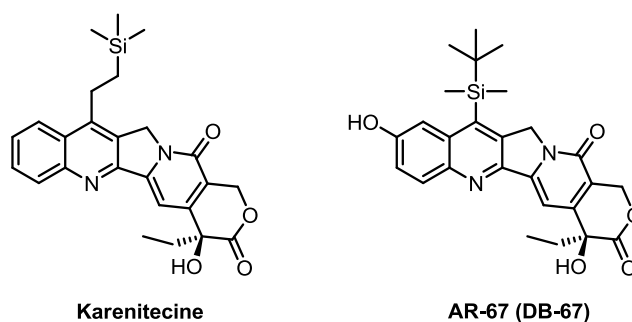
<sup>125</sup> Hausheer, F. H.; Haridas, K.; Seetharamulu, P.; Murali, D.; Reddy, D. G.; Yao, S.; Petluru, P. WO9807727 **1998**; WO9835940 **1998**.

<sup>126</sup> Smith, J. A.; Newman, R. A.; Hausheer, F. H.; Madden, T. J. *Clin. Pharmacol.* **2003**, *43*, 1008.

<sup>127</sup> Miller, A. A.; Herndon, J. E., II; Gu, L.; Green, M. R. *Lung Cancer*, *48*, 399-407.ch

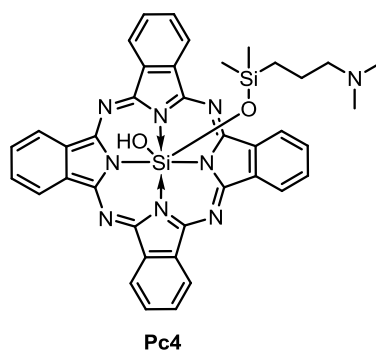
<sup>128</sup> Daud, A.; Valkov, N.; Centeno, B.; Derderian, J.; Sullivan, P.; Munster, P.; Urbas, P.; DeConti, R. C.; Berghorn, E.; Liu, Z.; Hausheer, F.; Sullivan, D. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3009-3016.

de la camptothécine, DB-67 (ou AR-67),<sup>129</sup> a été engagé en phase clinique. Des essais ont été menés pour le traitement de tumeurs du cerveau (phase II), du syndrome myélodysplasique (phase II), et des tumeurs malignes ou métastatiques (phase I).<sup>130</sup>



**Schéma 74**

Dans le cas du traitement du cancer, d'autres types de composés silylés présentant des modes d'action différents sont également étudiés. Par exemple, le Pc4 (Case Western Reserve University) est actuellement en phase I pour la thérapie par laser du cancer de la peau (Schéma 75).<sup>131</sup>



**Schéma 75**

A ce jour, un seul composé actif contenant un silicium a obtenu une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de la silaboline, un stéroïde qui est commercialisé en Russie et en

<sup>129</sup> Bom, D.; Curran, D. P.; Kruszewski, S.; Zimmer, S. G.; Thompson Strode, J.; Kohlhagen, G.; Du, W.; Chavan, A. J.; Fraley, K. A.; Bingcang, A. L.; Latus, L. J.; Pommier, Y.; Burke, T. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3970-3980.

<sup>130</sup> Arnold, S. M.; Rinehart, J. J.; Tsakalozou, E.; Eckardt, J. R.; Fields, S. Z.; Shelton, B. J.; DeSimone, P. A.; Kee, B. K.; Moscow, J. A.; Leggas, M. *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 673-680.

<sup>131</sup> Anderson, C. Y.; Freye, K.; Tubesing, K. A.; Li, Y.-S.; Kenney, M. E.; Mukhtar, H.; Elmets, C. A. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *67*, 332.

Europe de l'est pour le traitement d'atrophie musculaire. Il présente une action plus longue dans le temps, avec moins d'effets secondaires androgéniques que le stéroïde de base (Schéma 76). Son usage a été largement détourné comme stéroïde anabolisant pour le dopage.

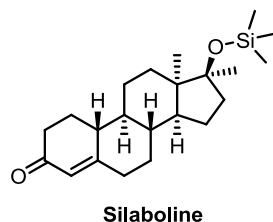


Schéma 76

Il est à remarquer que pour tous les composés commercialisés ou encore en phase d'essais clinique le silicium est généralement incorporé sous la forme d'un tri- ou diméthylsilyle et quasiment jamais directement dans le squelette de la molécule. Ce dernier point est directement associé à la particularité de la chimie du silicium en synthèse organique ainsi qu'au manque de méthodologie pour accéder à des composés possédant un silicium dans le squelette d'une molécule et encore plus en jonction de cycle. Dans ce sens, la préparation de silastéroïdes présentant ce type de particularités est de grand intérêt.

## F Les silastéroïdes

Outre la silaboline, d'autres silastéroïdes ont été synthétisés et testés biologiquement. Ainsi le sila-analogue de la testostérone, la Silandrone (G.D. Searle & Company) présente une activité accrue, une durée d'action largement augmentée (20-30 jours) et agit *in vivo* comme une prodrogue (Schéma 77).<sup>132, 133</sup> L'exploitation de la labilité des liaisons Si-O est très étudiée pour la préparation de prodrogues.<sup>134</sup>

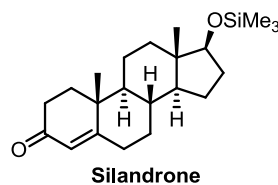


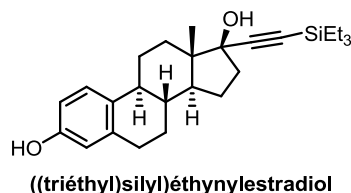
Schéma 77

<sup>132</sup> Chang, E.; Jain, V. K. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 433.

<sup>133</sup> Saunders, F. J. *Experimental Biology and Medicine* **1966**, 123, 303-304.

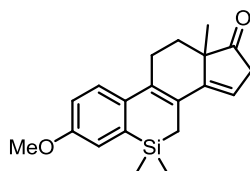
<sup>134</sup> Parrott, M. C.; Finnis, M.; Luft, J. C.; Pandya, A.; Gullapalli, A.; Napier, M. E.; DeSimone, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7978-7982.

Tanabe a montré que la présence d'un groupement trialkylsilyle sur des éthynylestradiol permet de garder l'activité d'anti-fertilité de l'estradiol tout en réduisant l'activité estrogénique (Schéma 78).<sup>135</sup>



**Schéma 78**

Les deux seuls exemples de stéroïdes présentant un silicium dans le système polycycle sont ceux de Barcza et Pitt sortis simultanément en 1975. L'introduction d'un silicium diméthylé en position 6 n'a pas été accompagnée d'une amélioration des propriétés biologiques. Sur la vingtaine de silastéroïdes synthétisés, aucun n'a montré d'activité significative. La gêne stérique imposée par cet atome de silicium disubstitué en est très certainement la cause (Schéma 79).<sup>136,137</sup> L'équipe de Pitt a essayé de synthétiser un 6-silastéroïde sans ces deux méthyles, mais la synthèse du silastéroïde avec deux hydrogènes sur le silicium a échoué.



**Schéma 79**

Plus récemment, Blanco a proposé une méthode de préparation d'un intermédiaire de synthèse de silastéroïdes par une éne réaction (Schéma 80).<sup>138,139</sup> Avec cette méthode, le silicium se retrouve à la jonction des cycles A et B.

<sup>135</sup> Peters, R. H.; Crowe, D. F.; Tanabe, M.; Avery, M. A.; Chong, W. K. M. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 646-652; *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 572-576.

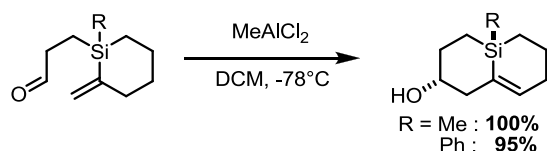
<sup>136</sup> Barcza, S.; Hoffman, C. W. *Tet.* **1975**, *31*, 2363.

<sup>137</sup> Pitt, C. G.; Friedman, A. E.; Rector, D.; Wani, M. C. *Tet.* **1975**, *31*, 2369.

<sup>138</sup> Díez-González, S.; Paugam, R.; Blanco, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3298.

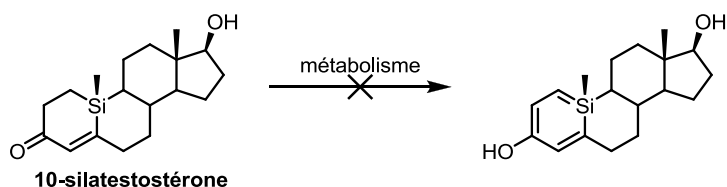
<sup>139</sup> Díez-González, S.; Blanco, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2033.





**Schéma 80**

Les silastéroïdes peuvent être vus comme le paradigme de l'utilisation du silicium en chimie médicinale. Dans la plupart des cas, le silicium est incorporé en tant que substituant (silaboline, silandrone, (triéthylsilyl)éthynylestradiol). Un seul type de vrai silastéroïde a pu être préparé : les 6-silastéroïdes. Toutefois la présence des deux méthyles supplémentaires en cette position n'en fait pas de bons candidats pour l'application thérapeutique. Les candidats les plus intéressants sont les silastéroïdes dans lesquels le silicium substituerait un carbone tétrasubstitué, c'est-à-dire classiquement en position 10 ou 13. De cette façon, l'analogue silylé serait la copie conforme de son parent carboné et pourrait apporter les spécificités du silicium tout en gardant les propriétés d'origine du stéroïde. La présence du silicium en jonction de cycle conduirait à des changements structuraux des cycles en raison de la plus grande taille de l'atome de silicium ainsi que de ses liaisons. De surcroît, pour des raisons électroniques la conformation des cycles pourrait être changée, ce qui pourrait influencer grandement les interactions avec les récepteurs biologiques. De plus, l'incorporation d'un atome de silicium en position 10 devrait, dans le cas de certains stéroïdes comme la testostérone par exemple, améliorer la résistance du stéroïde vis-à-vis du métabolisme. Les liaisons multiples du silicium étant peu favorisées, l'aromatisation des cycles A et B deviendrait impossible. La durée de vie *in vivo* du silastéroïde serait donc plus grande que celle du stéroïde original, augmentant ainsi son efficacité (Schéma 81).



**Schéma 81**

Cependant il n'existe pas de méthodologie pour accéder à ces organosilanes polycycliques, à l'image des synthèses de silacycles ou sila-hétérocycles décrite par Tacke. En effet, la synthèse de polycycles, dans lequel l'atome de silicium est en jonction de cycle, est un grand défi et il existe très peu d'exemples de telles synthèses dans la littérature.

## G Conclusions

Bien qu'étant le second élément le plus abondant de la croûte terrestre, le silicium n'est pas l'un des éléments principaux de la vie sur Terre. Néanmoins, son rôle au sein de la vie végétale et animale, qui n'a été étudié que par quelques pionniers, intéresse de plus en plus. Son influence sur la croissance est depuis longtemps démontrée, et son rôle structurant (solidité des pousses de riz pour le monde végétal, élasticité des artères pour le monde animal) est de plus en plus étudié.

Dans la Nature, le silicium est uniquement incorporé sous la forme de liaison Si-O dans des composés tels que la silice  $\text{SiO}_2$  ou l'acide orthosilicique  $\text{Si}(\text{OH})_4$ . Cela a donc laissé le champ grand ouvert aux chimistes pour créer toutes sortes de nouveaux composés. Ainsi, la mise en évidence du silicium métallique et des premiers organosilanes a permis aux chimistes de se tourner avec succès vers la synthèse de liaisons multiples à base de silicium alors que leurs formations demeuraient encore inenvisageables.

Parallèlement à la création de nouveaux types de liaison avec le silicium, de nouvelles molécules contenant un atome de silicium ont vu le jour. La famille la plus connue est celle des silicones qui représente aujourd'hui un marché de près de 14 milliards de dollars US, grâce au développement du procédé Rochow-Muller. Cela illustre le potentiel, parfois caché, de la chimie du silicium. Pour libérer ce potentiel il faut faire tomber les barrières, et pour cela améliorer ou trouver de nouvelles méthodes de synthèse permettant un accès simple et rapide à de nouveaux composés silylés.

Les améliorations de ces méthodes de synthèse ont permis de créer des organosilanes analogues de produits carbonés bien connus et exploités pour leurs propriétés. C'est ainsi qu'on vu le jour les sila-explosifs, les sila-odorants et les sila-drogues apportant de nouvelles propriétés par rapport au composé original.

Ainsi, pour notre part nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle méthode de synthèse qui permettrait d'accéder au 10-silastéroïdes, dont le potentiel en chimie médicinale est très certainement prometteur. De plus, à ce jour, aucune voie de synthèse rapide et efficace n'a pu être décrite, ce qui représenterait une avancée majeure dans le domaine de la découverte de nouveaux silabioisostères.



# Chapitre II



# Benzo(sila)cyclobutènes pour l'accès aux (sila)-stéroïdes

Par le passé notre équipe a déjà développé des méthodes d'accès au motif stérannique (quadricycle [6.6.6.5] des stéroïdes), notamment à partir d'allènes. Lors de cette réaction le motif est obtenu par cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire de deux alcynes avec la fonction allène.<sup>140</sup> Pour synthétiser un 10-silastéroïde avec cette méthode, il faudrait utiliser un sila-allène comme substrat de départ (Schéma 82). Or, comme nous l'avons vu, les sila-allènes sont particulièrement difficiles d'accès, à cause de la difficulté à former des liaisons multiples silicium-carbone.

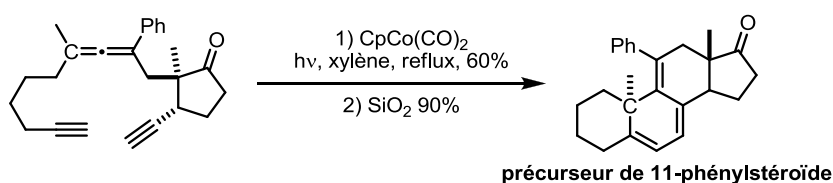


Schéma 82

La synthèse de stéroïdes par cycloaddition [2+2+2] la plus connue est celle de l'estrone décrite par Vollhardt. L'étape clé de cette synthèse est une cascade cycloaddition [2+2+2]/Diels-Alder. La cycloaddition intermoléculaire catalysée au cobalt d'un diyne et d'un alcyne conduit à un dérivé benzocyclobutène. Celui-ci, sous l'effet du chauffage, se réarrange *in situ* en *ortho*-quinodiméthane qui réagit ensuite selon une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour conduire au stérane désiré (Schéma 83).<sup>141</sup>

<sup>140</sup> Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3937-3940.

<sup>141</sup> Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253-5261.

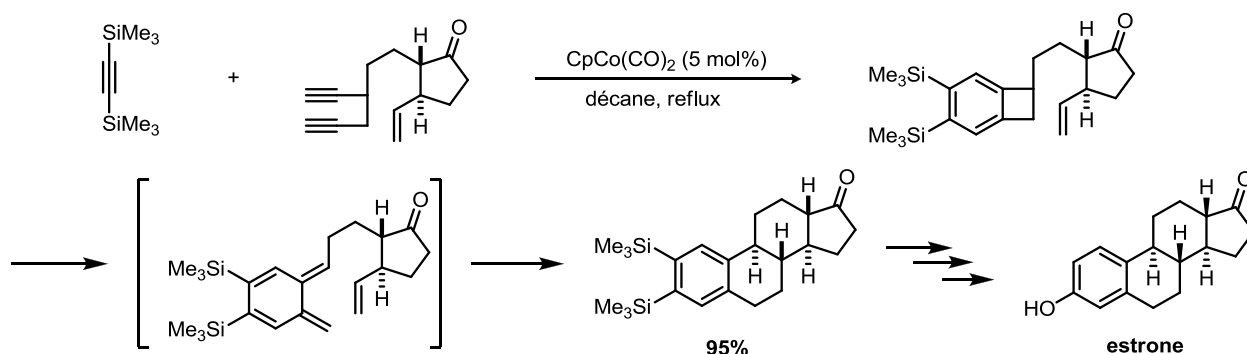


Schéma 83

Toujours dans le cadre de la synthèse de stéroïdes, Vollhardt a également développé une cascade  $[2+2+2]/[4+2]$  entièrement intramoléculaire. Dans ce cas, le cycle aromatique formé par cycloaddition est le cycle B (Schéma 84).<sup>142</sup> Toutefois ces deux synthèses conduisent à la formation d'un cycle aromatique incorporant le carbone C10, ce qui les rend caduques pour la préparation de 10-silastéroïdes.

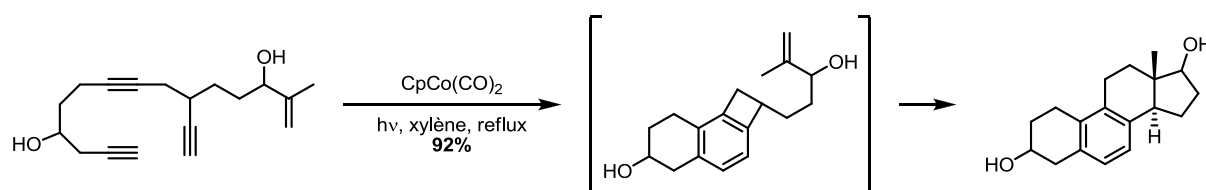


Schéma 84

La stratégie sur les extensions de cycles tendus de type benzocyclobutène nous a semblée intéressante et nous avons décidé de regarder leur application dans la littérature.

## 1 Bibliographie

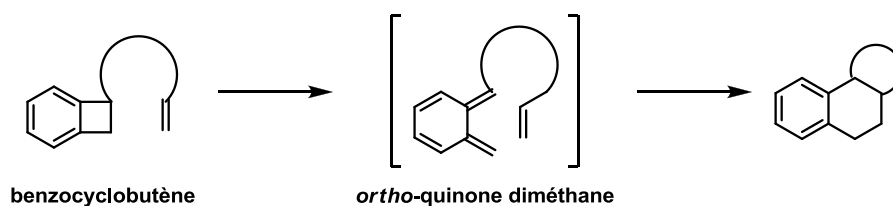
### A Extensions de cycles carbonés

#### 1) Par voie thermique ou photochimique

La méthode d'extension de benzocyclobutènes la plus connue est la cycloaddition  $[4+2]$  après le réarrangement en *ortho*-quinodiméthane. Oppolzer a été un pionnier de l'utilisation de cette méthode notamment dans sa version intramoléculaire. Il a ainsi pu démontrer la possibilité d'accéder à des systèmes polycycliques (Schéma 85).<sup>143</sup>

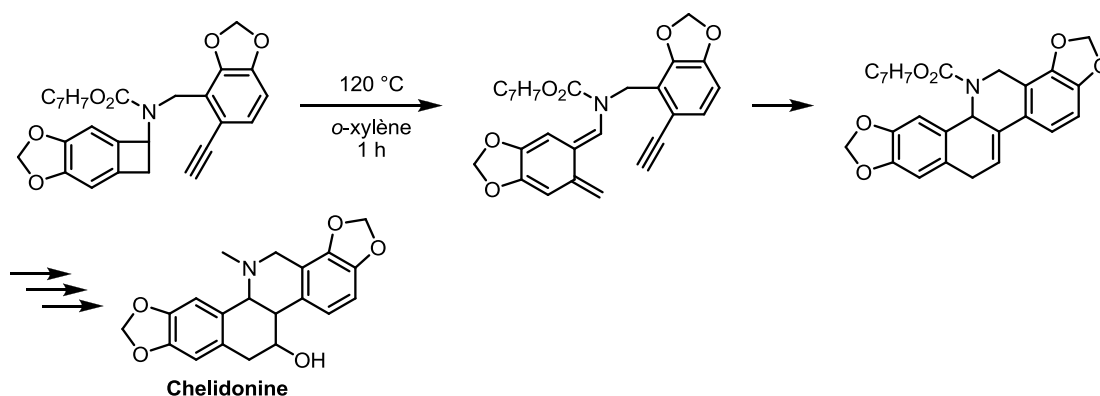
<sup>142</sup> Lecker, S. H.; Nguyen, N. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856-858.

<sup>143</sup> Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1977**, *16*, 10-23.



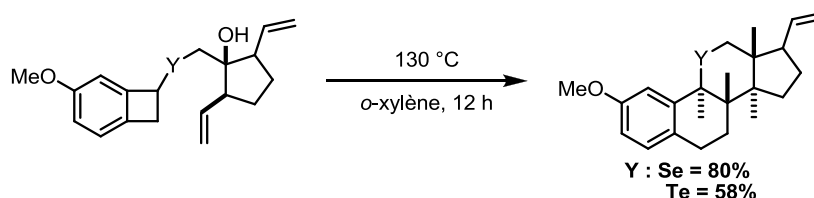
**Schéma 85**

A titre d'exemple, il a été le premier à utiliser cette méthode en synthèse totale de façon à obtenir le motif polycyclique de la chélidonine (Schéma 86).<sup>144</sup>



**Schéma 86**

Cette méthode d'extension de cycle a été très utilisée pour la synthèse de stéroïdes, notamment par Vollhardt dans sa cascade [2+2+2]/[4+2].<sup>145</sup> Elle a aussi permis la synthèse de métalla-stéroïdes comme les 11-séléna- et 11-téllurastéroïdes (Schéma 87).<sup>146,147</sup>



**Schéma 87**

D'un point de vue mécanistique, Nemoto a observé l'accélération du réarrangement en *ortho*-quinodiméthane lorsqu'un silicium est en position  $\beta$  du benzocyclobutène.<sup>148</sup> En effet, plus la liaison entre le carbone en  $\alpha$  et l'élément en  $\beta$  est polarisée de manière à enrichir

<sup>144</sup> Oppolzer, W.; Keller, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3836-3837.

<sup>145</sup> Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539-556.

<sup>146</sup> Ibrahim-Ouali, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1607-1609.

<sup>147</sup> Ibrahim-Ouali, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3610-3612.

<sup>148</sup> Matsuya, Y.; Ohsawa, N.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 128, 412-413.



électroniquement le carbone en  $\alpha$ , plus le réarrangement est accéléré. L'électropositivité du silicium vis-à-vis du carbone permet donc de favoriser au maximum ce réarrangement (Schéma 88).

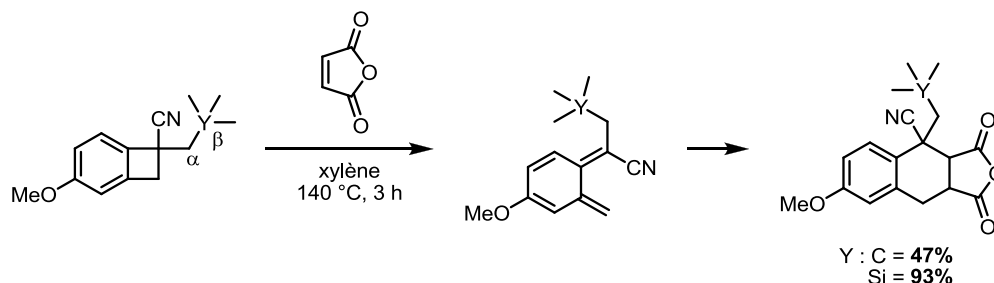


Schéma 88

Danishefsky a exploité cet effet au maximum en plaçant un oxygène, élément électronégatif, en position alpha et un silicium, électropositif, en bêta. De plus, en mettant deux fois ce groupement en *trans* sur le cycle à quatre chaînons, l'ouverture conrotatoire est facilitée. Avec ce substrat, le réarrangement en *ortho*-quinodiméthane a lieu dans des conditions particulièrement douces et la réaction de Diels-Alder intermoléculaire peut se faire à seulement 40 °C (Schéma 89).<sup>149</sup>

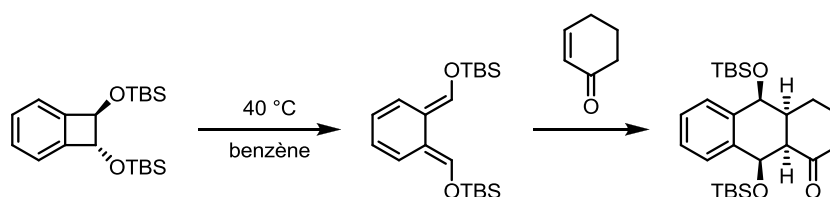


Schéma 89

Le contrôle de cette ouverture a été la clé du succès de Suzuki dans l'optique d'accéder sélectivement à des polycycles linéaires ou angulaires. En partant d'un *bis*-benzocyclobutène possédant un lien éthylène, une première ouverture sélective conduit à un benzocyclobutène. Après différentes post-fonctionnalisations, celui-ci conduit par réaction de [4+2] soit au composé polycyclique angulaire soit au polycycle linéaire (Schéma 90).<sup>150</sup>

<sup>149</sup> Allen, J. G.; Hentemann, M. F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 571-575.

<sup>150</sup> Suzuki, T.; Hamura, T.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2248-2252.

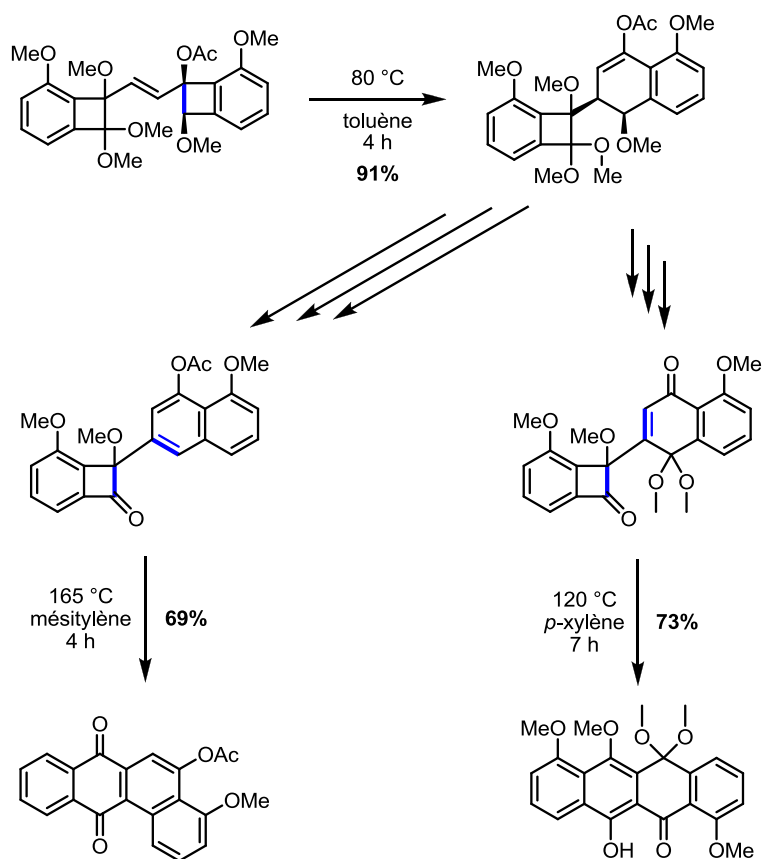


Schéma 90

## 2) Par catalyse acide ou électrophile

Le passage par l'*ortho*-quinodiméthane n'est pas le seul moyen d'agrandir les benzocyclobutènes. Le relâchement de cette tension peut se faire *via* un réarrangement de Wagner-Meerwein. Celui-ci peut être provoqué par l'action d'un acide<sup>151</sup> ou d'un électrophile<sup>152</sup> sur une insaturation en alpha du benzocyclobutène (Schéma 91).

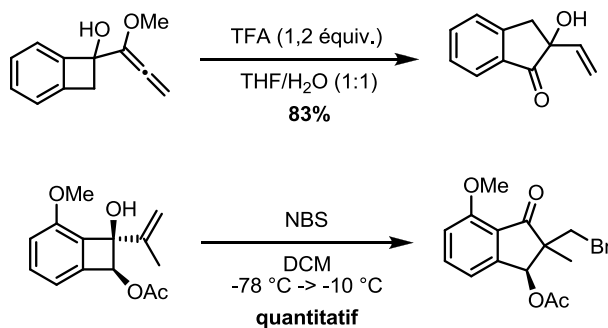


Schéma 91

<sup>151</sup> Stone, G. B.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4614-4622.

<sup>152</sup> Hamura, T.; Suzuki, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6294-6296.

### 3) Par voie organométallique

#### Benzocyclobutènes

Le premier exemple d'addition oxydante d'un métal de transition dans la liaison carbone-carbone du cycle tendu d'un benzocyclobutène a été décrit en 1973. Le complexe de platine(0) s'insère uniquement dans la liaison entre le carbonyle et l'aromatique (Schéma 92).<sup>153</sup>

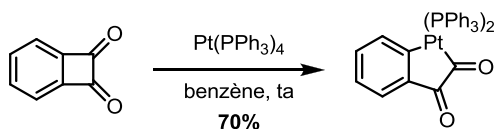


Schéma 92

L'addition oxydante dans l'autre liaison a été observée par Liebeskind avec le complexe de cobalt  $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3$ . De plus, le phthaléoylcobalt ainsi obtenu peut réagir avec un alcyne en présence de  $\text{AgBF}_4$  et conduire à l'extension de cycle en 1,4-naphtoquinone. Il s'agit du premier exemple d'extension de benzocyclobutène subséquente à l'addition d'un métal de transition dans le cycle tendu (Schéma 93).<sup>154</sup>

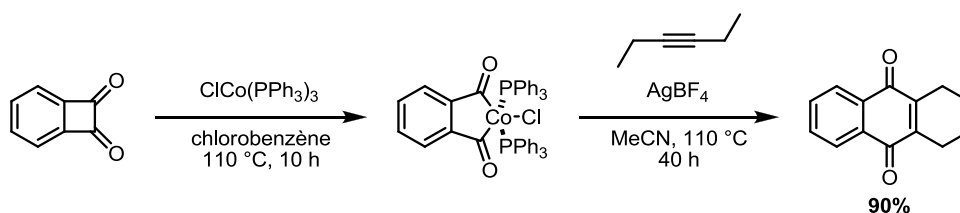


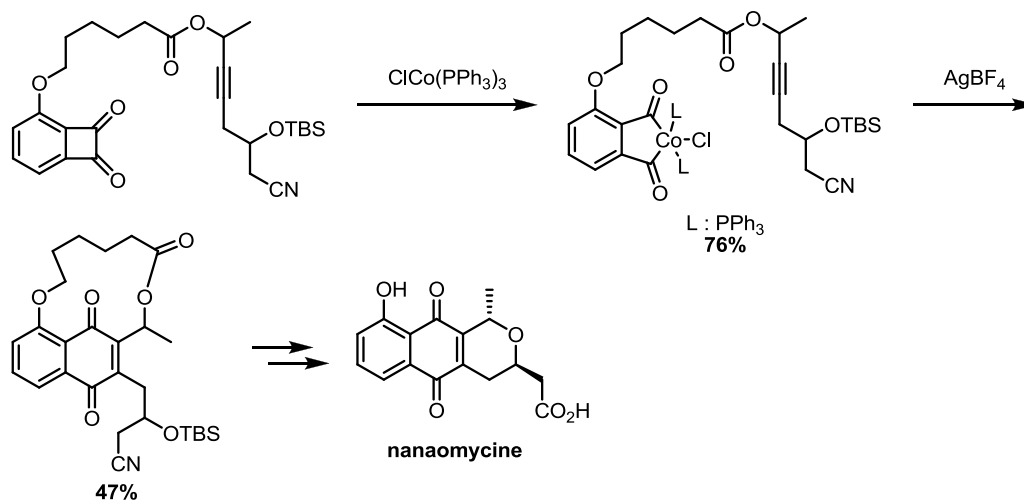
Schéma 93

Liebeskind a appliqué cette réaction en synthèse totale et a ainsi pu préparer la nanaomycine (Schéma 94).<sup>155</sup>

<sup>153</sup> Evans, J. A.; Everitt, G. F.; Kemmitt, R. D. W.; Russell, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 158-159.

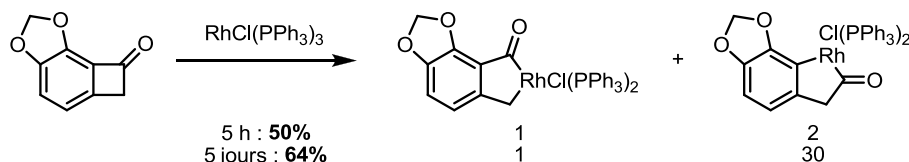
<sup>154</sup> Liebeskind, L. S.; Baysdon, S. L.; South, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7397-7398.

<sup>155</sup> South, M. S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4181-4185.



**Schéma 94**

Avec le complexe de Wilkinson, analogue de  $\text{ClCo(PPh}_3)_3$ , l'addition oxydante du métal dans une benzocyclobutènedione ou une benzocyclobuténone est également possible mais donne un mélange des deux isomères. La sélectivité de l'addition oxydante du rhodium(I) dans le cycle tendu dépend du benzocyclobutène de départ. De plus, dans le cas de certains benzocyclobutènes, le ratio entre les deux isomères est grandement influencé par le temps de réaction (Schéma 95).<sup>156</sup>



**Schéma 95**

L'addition oxydante sélective directement suivie de l'extension de cycle à l'aide de rhodium a été décrite pour la première fois par Dong. La réaction intramoléculaire catalysée par le complexe dimérique  $[\text{RhCl(COD)}]_2$  associé à un ligand de type diphosphine conduit à la formation d'un polycycle. Dans ces conditions, l'addition oxydante se fait exclusivement dans la liaison entre le carbonyle et l'aromatique. La valeur de l'angle de morsure du ligand diphosphine s'avère cruciale, et ainsi l'utilisation du ligand dppb évite toute réaction de décarboxylation tout en observant une haute conversion. Le ligand dppm conduit lui à une faible conversion (similaire à l'utilisation du catalyseur de Wilkinson) tandis que l'utilisation

<sup>156</sup> Huffman, M. A.; Liebeskind, L. S.; Pennington, W. T. *Organometallics* **1990**, 9, 2194-2196; Liebeskind, L. S.; Baysdon, S. L.; South, M. S.; Blount, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 202, C73-C76.

du ligand dppe est associée à une dégradation du réactif de départ.<sup>157</sup> Par la suite, la réaction a été étendue à sa version énantiosélective (Schéma 96).<sup>158</sup>

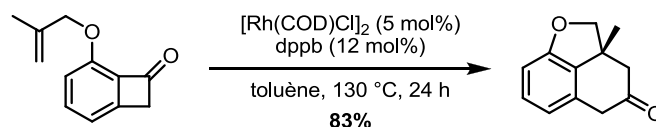


Schéma 96

### Cyclobutènes

Les cyclobutènes sont les composés les plus proches des benzocyclobutènes. Kondo et Mitsudo en ont réalisé l'extension avec les complexes de ruthénium ou de rhodium [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> et [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> pour la synthèse d'alcénylpyranones. Ces dernières sont des dimères du réactif de départ. La stéréochimie de l'alcène final dépend de la nature du métal. La sélectivité est totale en faveur du composé *trans* dans le cas du ruthénium et du composé *cis* pour le rhodium. Pour les deux métaux, l'addition oxydante dans le cycle tendu se fait dans la liaison entre le carbonyle et le carbone Csp<sup>3</sup> (Schéma 97).<sup>159</sup>

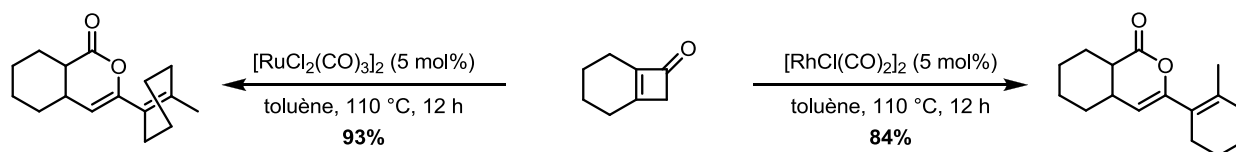


Schéma 97

La réaction intermoléculaire entre la cyclobuténone et le norbornène en présence du catalyseur de rhodium [RhCl(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> a pu être réalisée. Là encore, le cours de la réaction peut être contrôlé de manière extrêmement efficace. Sous atmosphère de monoxyde de carbone, la réaction conduit à la cyclohexénone après addition oxydante du métal dans le cycle tendu puis insertion du norbornène dans le métallacycle et enfin élimination réductrice. Sous atmosphère d'argon, la dernière étape d'élimination réductrice est précédée d'une décarbonylation conduisant *in fine* à un cyclopentène (Schéma 98).

<sup>157</sup> Xu, T.; Dong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7567-7571.

<sup>158</sup> Xu, T.; Ko, H. M.; Savage, N. A.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20005-20008.

<sup>159</sup> Kondo, T.; Taguchi, Y.; Kaneko, Y.; Niimi, M.; Mitsudo, T.-a. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5369-5372.

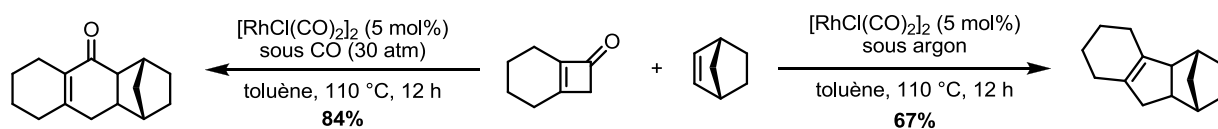


Schéma 98

La réaction intramoléculaire, non pas avec un alcyne, mais avec un autre cycle tendu a été réalisée par Liebeskind à l'aide d'une quantité catalytique du catalyseur de Wilkinson. La double activation de la liaison carbone-carbone permet ainsi de passer d'une molécule avec deux cycles à quatre chaînons à une molécule possédant un cycle à huit chaînons (Schéma 99).<sup>160</sup>

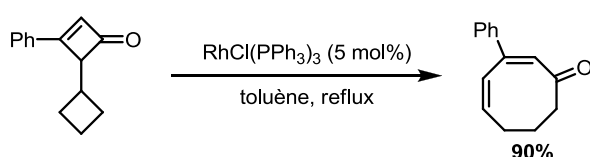


Schéma 99

Le rhodium n'est pas le seul métal à pouvoir être utilisé pour réaliser la séquence addition oxydante/extension de cycle. En présence de nickel(0), l'extension de cyclobuténone avec un alcyne dissymétrique conduit au noyau benzénique correspondant, malheureusement sous la forme d'un mélange des deux régioisomères (Schéma 100).<sup>161</sup>

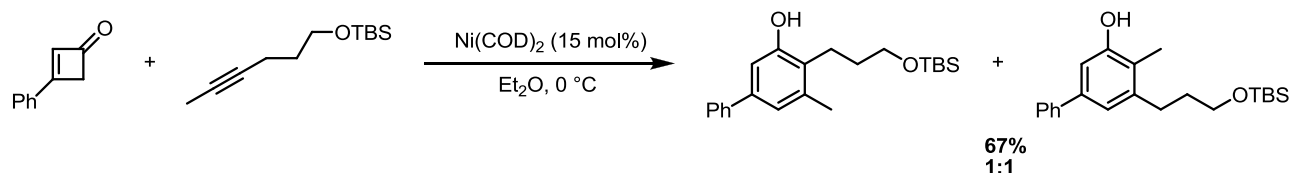


Schéma 100

### Cyclobutane

L'addition oxydante de rhodium dans une liaison carbone-carbone entre un carbonyle et un carbone  $Csp^3$  d'une cyclobutanone a été démontrée avec succès par Murakami. Par la suite, l'insertion intramoléculaire de l'alcène dans le métallacycle puis l'élimination réductrice conduit au tricycle [6.5.6] (Schéma 101).

<sup>160</sup> Huffman, M. A.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4895-4896.

<sup>161</sup> Huffman, M. A.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2771-2772.

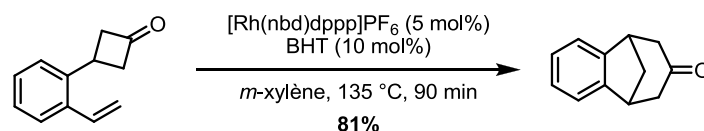


Schéma 101

Comme cela a déjà pu être observé dans le cas des benzocyclobutènes, l'angle de morsure du ligand utilisé est primordial. Lorsque le lien entre les deux phosphines est plus long d'un carbone (par rapport à la dppp), l'addition oxydante se fait du côté du carbonyle. S'en suit une décarbonylation, l'élimination en  $\beta$  d'hydrogène puis l'élimination réductrice. Dans ce cas le produit obtenu est un diène. Lorsque le lien entre les deux phosphines est plus court d'un carbone (par rapport à la dppp), l'addition oxydante du rhodium se fait cette fois-ci entre les deux carbones  $Csp^3$ . L'élimination de l'hydrogène en  $\beta$  est favorisée, suivie d'une élimination réductrice pour donner la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Dans les deux cas l'alcène n'intervient pas dans la réaction empêchant toute cyclisation finale (Schéma 102).<sup>162</sup> Ces résultats prouvent que la modulation des ligands sur un même métal permet de faire varier la nature du produit d'arrivée, tout en gardant de bons rendements.

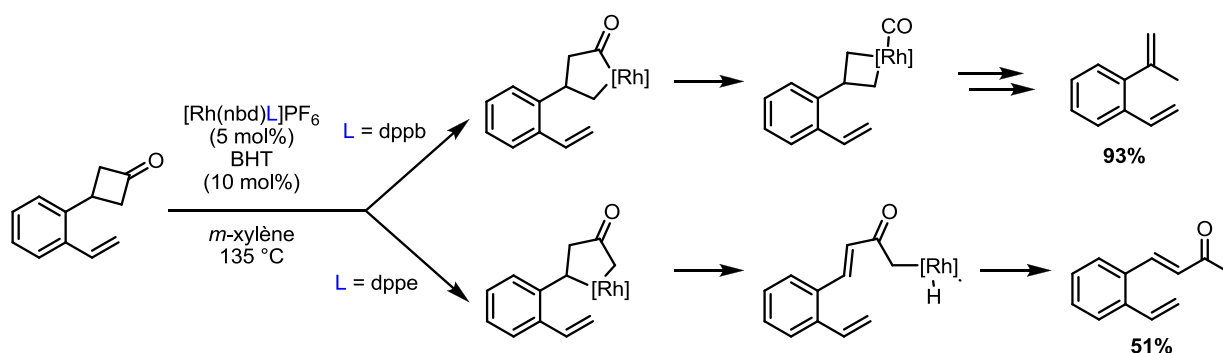


Schéma 102

Il semble donc que la stratégie d'extension de cycle du type benzocyclobutène soit bien développée. Dans notre cas si nous voulons à long terme développer la synthèse de silastéroïdes en utilisant ce type de stratégie, il va falloir utiliser les analogues de ces benzocyclobutènes, à savoir les benzosilacyclobutènes, dont la synthèse et la réactivité (sélectivité de l'insertion) est beaucoup moins décrite.

<sup>162</sup> Murakami, M.; Itahashi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13976-13977.

## B Extension de silacycles

### 1) Préparation des benzosilacyclobutènes

La première synthèse de benzosilacyclobutènes a été réalisée par Gilman en 1964. Pour cela, celui-ci décrit trois méthodes. La première consiste à traiter le diphényl-*ortho*-tolylsilane avec du NBS pour donner le (bromo-*o*-tolyl)bromodiphénylsilane. Celui-ci peut ensuite être engagé dans une réaction de Barbier avec du magnésium et conduire au diphénylbenzosilacyclobutène désiré avec un rendement très faible de 5% (Schéma 103).

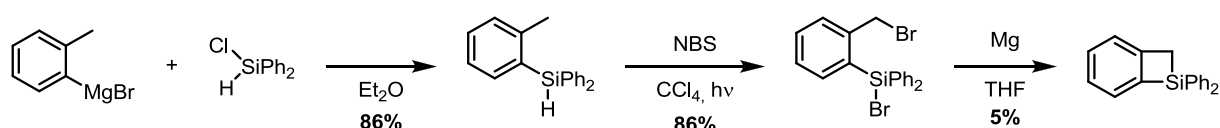


Schéma 103

La seconde méthode envisagée implique l'utilisation du bromure de 2-bromobenzyle. Celui-ci est converti en réactif de Grignard pour réagir avec le diphénylchlorosilane et donner le bromobenzylidiphénylsilane avec un rendement de 61%. L'hydru de silane est ensuite transformé en chlorure correspondant par action de PCl5. Le brut réactionnel est enfin directement engagé dans une réaction de Barbier en présence de magnésium pour donner le benzosilacyclobutène final avec un rendement de 28% (Schéma 104).

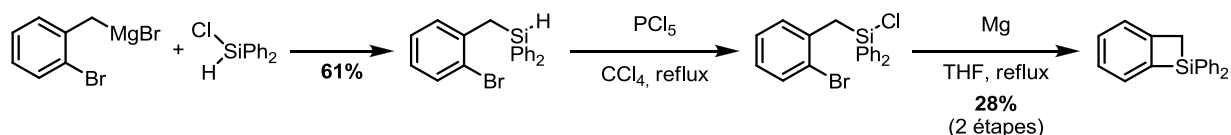


Schéma 104

La dernière méthode fait appel au bromure de 2-bromobenzyle comme produit de départ mais évite l'utilisation du diphényl(benzyl)chlorosilane en réalisant la réaction dans les conditions de Barbier directement avec le dichlorodiphénylsilane. Avec cette méthode les rendements sont de 25-30%. Le grand avantage de cette dernière méthode réside dans la simplification de la procédure (Schéma 105).<sup>163</sup>

<sup>163</sup> Gilman, H.; Atwell, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5589-5593.



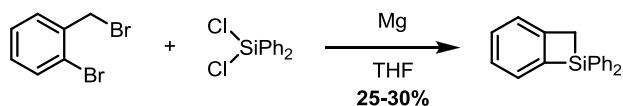


Schéma 105

Une modification de cette méthode a été faite par Kang qui utilise le tétrachlorosilane pour obtenir le dichlorobenzosilacyclobutène. Celui-ci peut ensuite être alkylé par réaction avec un organomagnésien ou organolithien (Schéma 106).<sup>164</sup>

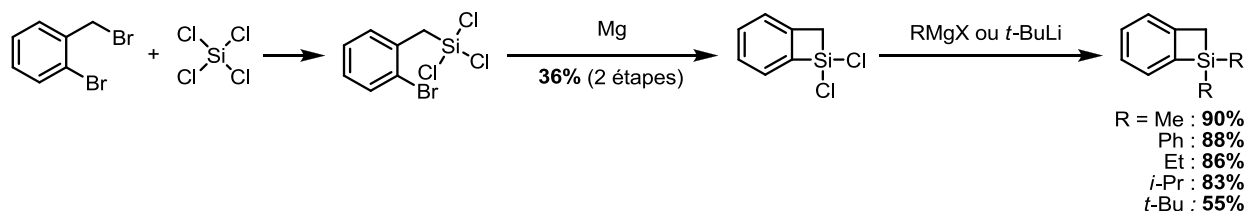


Schéma 106

Une seconde variation a été réalisée par De Boer. Cette fois-ci la réaction n'a pas lieu dans les conditions de Barbier. Dans un premier temps le magnésabenzocyclobutène est préparé, puis ce dernier peut ensuite réagir avec un dichlorosilane pour conduire au benzosilacyclobutène souhaité. Même si cette réaction se fait avec un bon rendement, cette méthode souffre du très faible rendement observé lors de la formation du magnésabenzocyclobutène (Schéma 107).<sup>165</sup>

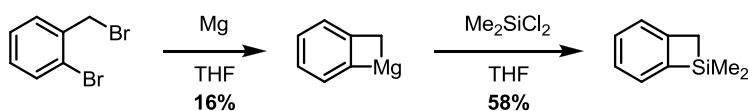


Schéma 107

Ces méthodes, et plus particulièrement celles de Gilman et de Kang, sont les procédures classiquement utilisées pour la préparation de benzosilacyclobutènes. Celles-ci ont l'avantage de permettre l'accès aux benzosilacyclobutènes à partir de produits commerciaux. Malheureusement, cet aspect limite les variations des benzosilacyclobutènes obtenus aux substituants peu fonctionnalisés sur le silicium et seulement aux quelques bromures de 2-bromobenzyles commerciaux.

<sup>164</sup> Kang, K.-T.; Song, H.-Y.; Seo, H.-C. *Chem. Lett.* **1985**, 617-620.

<sup>165</sup> de Boer, H. J. R.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.* **1987**, 321, 291-306.

Récemment Matsuda a découvert par accident une voie de synthèse de benzosilacyclobutène au cours du développement de benzosiloles. Cependant aucune variation n'est possible sur l'aromatique compte tenu de la synthèse délicate des substrats (Schéma 108).<sup>166</sup>

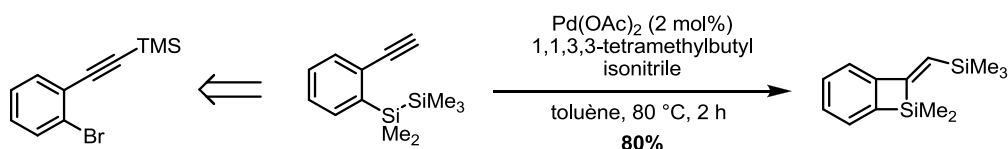


Schéma 108

Bien que présentant des rendements considérablement améliorés, la synthèse de Matsuda ne permet pas de remédier au manque de variations possibles dans la structure des benzosilacyclobutènes obtenus.

Une fois obtenus, les benzosilacyclobutènes comportant un silicium très encombré peuvent être post-fonctionnalisés. Ainsi, la position benzylique peut être déprotonée puis méthylée, cependant le rendement est extrêmement faible (Schéma 109).

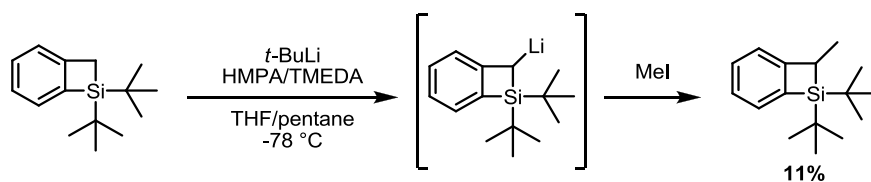


Schéma 109

La fonctionnalisation du silacycle est également possible *via* une séquence de bromation, cupration, et ajout d'électrophile. Mais là encore, l'encombrement sur le silicium est nécessaire (Schéma 110).

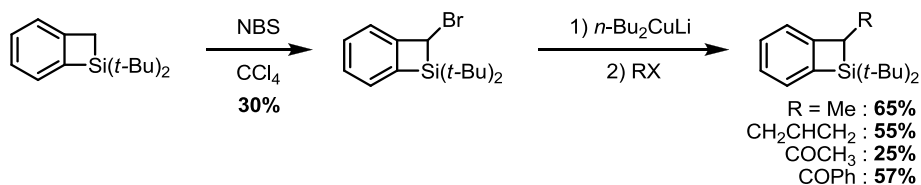


Schéma 110

<sup>166</sup> Matsuda, T.; Ichioka, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3175-3177.

## 2) Réactivité des benzosilacyclobutènes

### Ouverture de cycle et sélectivité

Les benzosilacyclobutènes sont des silacycles beaucoup plus réactifs que les analogues silacyclobutanes. En présence d'alumine basique, le cycle s'ouvre et donne le silanol.<sup>163</sup> La méthanolyse conduit elle-aussi à l'ouverture du silacycle (Schéma 111).<sup>167</sup>

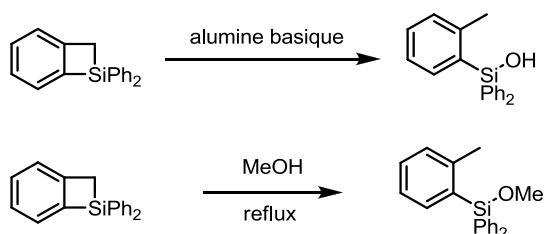


Schéma 111

Au contraire, en milieu acide, la liaison rompue est la liaison Si-Csp<sup>2</sup>. Cette sélectivité est similaire à celle observée dans le cas général du clivage de la liaison Si-Caromatique d'un trialkylarylsilane (Schéma 112).<sup>168</sup>



Schéma 112

L'action de tétrahydruroaluminate de lithium sur le benzosilacyclobutène à température ambiante conduit à l'ouverture du silacycle au niveau de la liaison Si-Csp<sup>3</sup> (position benzylique). Lorsque la réaction est réalisée au reflux du solvant, un produit dimérique est obtenu (Schéma 113).<sup>163</sup>

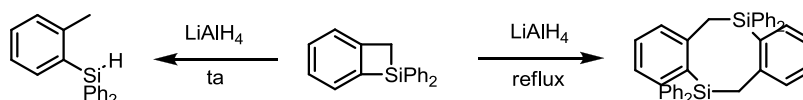


Schéma 113

La réactivité du benzosilacyclobutène vis-à-vis des dérivés organométalliques est très variable. Tandis que le bromure de phénylmagnésium laisse le benzosilacyclobutène inchangé, l'action du phényllithium conduit à l'ouverture du cycle.<sup>163</sup> Enfin, le *n*-butyllithium conduit à la polymérisation du composé (Schéma 114). Les benzosilacyclobutènes peuvent

<sup>167</sup> Kang, K. T.; Yoon, U. C.; Seo, H. C.; Kim, K. N.; Song, H. Y.; Lee, J. C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12*, 57-60.

<sup>168</sup> Eaborn, C.; Walton, D. R. M.; Chan, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 251-257.

également polymériser dans des conditions thermiques. Le mécanisme de cette polymérisation serait décrit comme ionique plutôt que radicalaire (Schéma 114).<sup>169</sup>

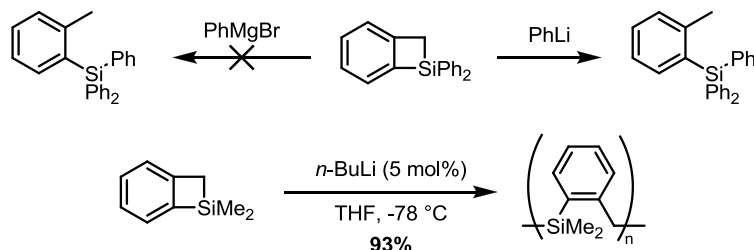


Schéma 114

Avec ces résultats en mains, nous pouvons donc conclure qu'en conditions basiques ou en présence d'un réactif nucléophile, l'ouverture du silacycle se fait par coupure de la liaison silicium-méthylène ( $\text{Si}-\text{Csp}^3$ ). A l'opposé en condition acide, la liaison rompue est la liaison  $\text{Si}-\text{Csp}^2$  (aromatique).

Le réarrangement thermique, dans du méthanol, de benzosilacyclobutènes en silaquinones est présenté comme l'intermédiaire qui conduit au (diéthyl)méthoxy-*ortho*-tolylsilane. Au contraire, en présence d'éthanol ou d'isopropanol la réaction conduit aux (diéthyl)-alkoxybenzylsilanes par protodésilylation.<sup>170,167</sup> Le passage par la silaquinone est donc possible mais dépend de l'alcool utilisé. A notre connaissance, aucune réaction entre une insaturation et une silaquinone générée par réarrangement thermique n'a été rapportée à ce jour (Schéma 115).

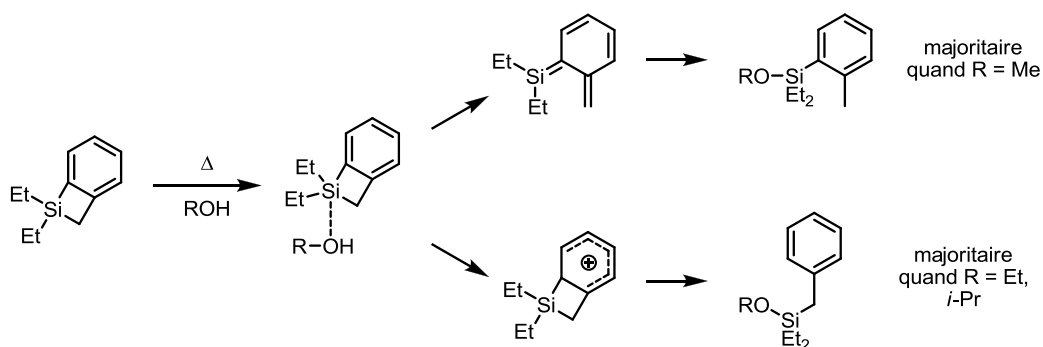


Schéma 115

Par photochimie, la réaction avec un alcool conduit exclusivement au (diéthyl)méthoxy-*ortho*-tolylsilane avec un excellent rendement. La présence d'oxygène ne

<sup>169</sup> Salamone, J. C.; Fitch, W. L.; Ashe, A. J. *Journal of Polymer Science Part A-1: Polymer Chemistry* **1971**, 9, 1741-1745.

<sup>170</sup> Kyung-Tae, K.; Hee-Chan, S.; Kwang-Nam, K. *Tet. Lett.* **1985**, 26, 4761-4762.

perturbe pas la réaction ce qui fait dire aux auteurs que l'état singulet du benzosilacyclobutène est à l'origine de l'ouverture en silaquinone intermédiaire (Schéma 116).

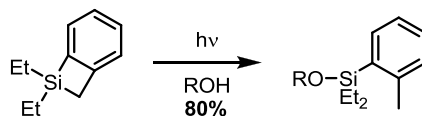


Schéma 116

### 3) Extension de benzosilacyclobutène par voie photochimique ou thermique

Une étude de la réactivité de benzosilacyclobutènes avec des cétones dans des conditions photochimiques a permis de démontrer que le mécanisme n'impliquait pas de passage par l'intermédiaire silaquinone. Le benzosilacyclobutène réagirait en fait avec la cétone dans son état triplet. Pour expliquer cela, les auteurs avancent trois arguments. Tout d'abord, la réaction a toujours lieu même si plus de 99% de l'irradiation est absorbée uniquement par la cétone grâce au filtre d'une solution aqueuse de sulfate cuivrique. Le second argument est la caractérisation d'un second produit lors de la réaction entre le diphenylbenzosilacyclobutène et l'acétone. Celui-ci ne peut provenir que de l'attaque di-radicalaire de l'acétone dans son état triplet.<sup>171</sup> Le troisième argument est l'inhibition quasiment totale de la réaction en présence d'oxygène, reconnu pour être un extincteur efficace de l'état triplet de l'acétone (Schéma 117).<sup>172</sup>

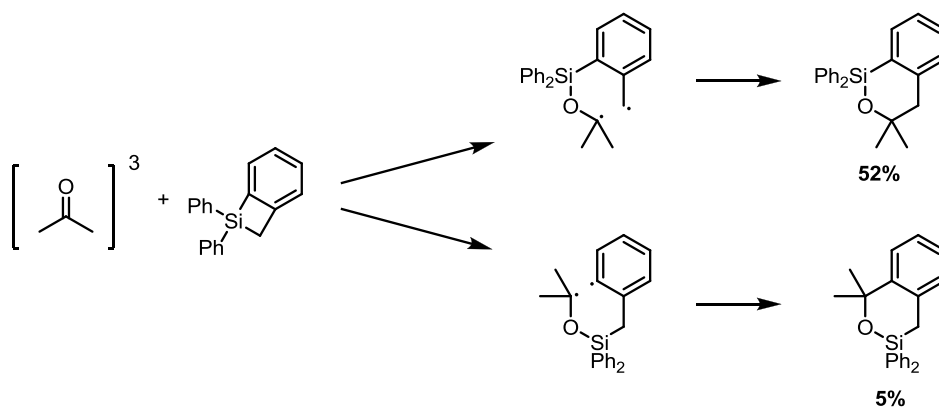


Schéma 117

Pendant plus de 30 ans, le réarrangement de benzosilacyclobutènes en silaquinones et leur utilisation comme partenaire de cycloaddition [4+2] n'avaient plus été étudiées. Mais

<sup>171</sup> Okazaki, R.; Kang, K.-T.; Inamoto, N. *Tet. Lett.* **1981**, 22, 235-238.

<sup>172</sup> Kang, K. T.; Okazaki, R.; Inamoto, N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1984**, 5, 32-7.

récemment Ottosson a pu observer l'extension de cycle à température ambiante du diméthylbenzosilacyclobutène en présence de tétracyanoéthylène. De manière surprenante, la réaction se produit sans réelle activation thermique et de façon exothermique. Bien que ses travaux portent la réactivité du motif silaquinone, Ottosson reste prudent quant à ses premiers résultats et ne postule aucun mécanisme (Schéma 118).<sup>173</sup>

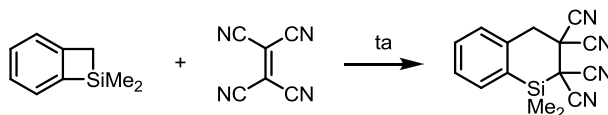


Schéma 118

#### 4) Extension de silacycle par voie organométallique

##### Benzosilacyclobutènes

L'étude de la réactivité des cycles tendus du silicium vis-à-vis des métaux de transition a débuté en 1976. Cette année là, Lappert a décrit l'addition oxydante de fer dans des silacycles tendus, dont des benzosilacyclobutènes. Pour ceux-ci, l'insertion du fer se fait dans la liaison Si-Csp<sup>2</sup>, bien que celle-ci soit plus encombrée que la liaison Si-Csp<sup>3</sup>. Cette sélectivité est semblable à celle observée en présence d'électrophiles (Schéma 119).<sup>174</sup>

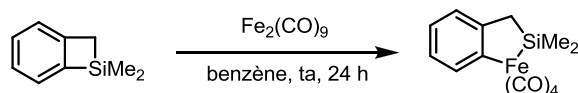


Schéma 119

Ces travaux faisaient suite au premier cas d'extension de silacycles utilisant un métal de transition décrit par Sakurai à l'aide du catalyseur PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> entre un silacyclobutane et un dérivé acétylénique avec des rendements allant de 17% à 95% (Schéma 120).<sup>175</sup>

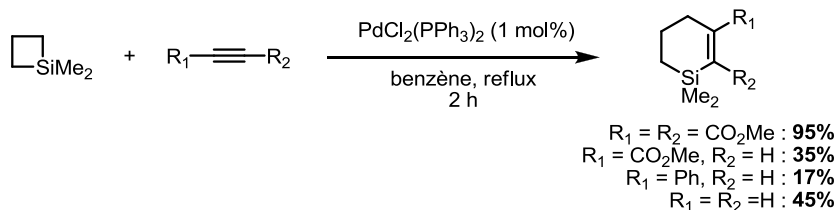


Schéma 120

<sup>173</sup> Ayub, R. ; Papadakis, R. ; Bergman, J.; Jorner, K.; Ottosson, H. *17<sup>th</sup> International Symposium on Silicon Chemistry*, Berlin, August 3-8, **2014**

<sup>174</sup> Cundy, C. S.; Lappert, M. F.; Dubac, J.; Mazerolles, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 910-914.

<sup>175</sup> Sakurai, H.; Imai, T., *Chem. Lett.* **1975**, 891.

Dans les mêmes conditions, Oshima et Utimoto ont observé la formation d'un produit secondaire de type diénique avec des rendements et des proportions variant selon les substrats engagés (Schéma 121).

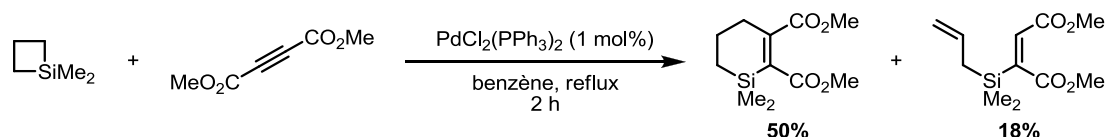


Schéma 121

Ils ont également étendu la réaction à l'utilisation du diméthylbenzosilacyclobutène, effectuant ainsi la première réaction d'extension de benzosilacyclobutène à l'aide d'un métal de transition. Dans ce cas, la réaction ne conduit pas au produit secondaire diénique. Cependant un deuxième produit d'extension de silacycle peut être obtenu en fonction du partenaire insaturé impliqué. Ce mélange provient de la sélectivité de l'addition oxydante dans le silacycle tendu : soit entre le silicium et l'aromatique (liaison Si-C $sp^2$ ), soit entre le silicium et le carbone aliphatique (liaison Si-C $sp^3$ ) (Schéma 122).<sup>176</sup>

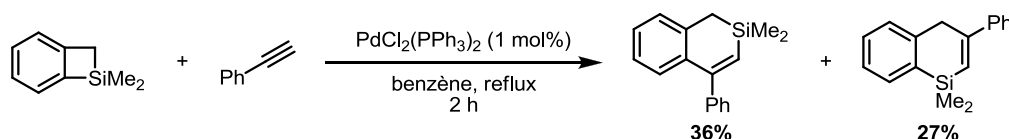


Schéma 122

Pour sa synthèse de benzosilacyclohexadiénones, Kende a choisi de transposer la réaction d'extension de benzosilacyclobutènes. L'addition oxydante a lieu uniquement dans la liaison Si-C $sp^2$ . Malheureusement, l'isomère ainsi obtenu n'est pas celui désiré (Schéma 123).<sup>177</sup>

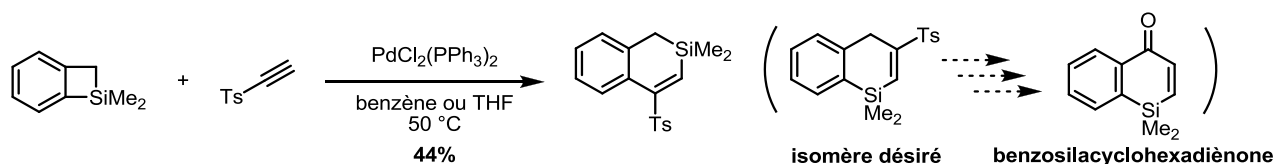


Schéma 123

Oshima a énormément développé l'extension de silacycles tendus, qu'il s'agisse de silacyclobutanes ou de benzosilacyclobutanes. Au cours de ses travaux, il a exclusivement

<sup>176</sup> Takeyama, Y.; Nozaki, K.; Matsumoto, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1461.

<sup>177</sup> Kende, A. S.; Mineur, C. M.; Lachicotte, R. J. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 7901-7906.

utilisé des systèmes catalytiques basés sur le nickel. Le diméthylbenzosilacyclobutène réagit avec le styrène en présence du système Ni(0)/PPh<sub>3</sub> pour conduire à des silanes vinyliques. Il est à noter la sélectivité totale en faveur de l'addition oxydante du nickel dans la liaison Si–Csp<sup>2</sup>. La réaction avec le silacyclobutane, en présence d'un ligand plus σ-donneur, donne également un vinylsilane. Ce résultat prouve ainsi que l'addition oxydante dans la liaison Si–Csp<sup>3</sup> est possible, bien que défavorisée vis-à-vis de celle dans la liaison Si–Csp<sup>2</sup> (Schéma 124).<sup>178</sup>

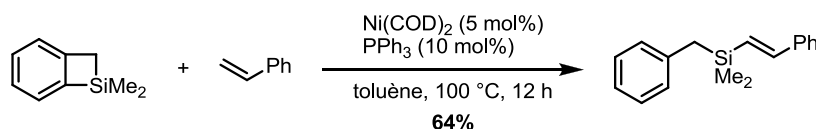


Schéma 124

Les réactivités du benzosilacyclobutène et du silacyclobutane diffèrent lorsque le partenaire insaturé est le benzaldéhyde. Dans le cas du benzosilacyclobutène, la réaction conduit à l'extension de cycle, alors qu'avec le silacyclobutane le produit final est celui issu de l'ouverture du silacycle en allylsilane. Ces sélectivités s'expliquent par la possibilité ou non de réaliser une élimination d'hydrure en position β du silicium (Schéma 125).<sup>179</sup>

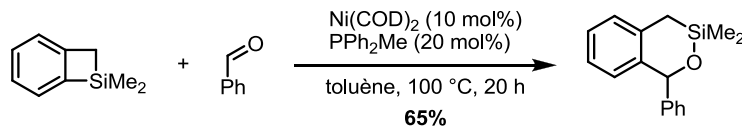


Schéma 125

Saito s'est également essayé à l'extension de benzosilacyclobutène *via* la catalyse au nickel. Dans cet exemple, la sélectivité de la réaction conduit encore à une extension de cycle au niveau de la liaison Si–Csp<sup>2</sup>. Le point intéressant de cette réaction réside dans la nature du partenaire insaturé utilisé : le cyclopropylidèneacétate d'éthyle. L'ouverture du motif cyclopropyle conduit à un produit possédant un cycle à sept chaînons (Schéma 126).<sup>180</sup>

<sup>178</sup> Koji Hirano, H. Y., and Koichiro Oshima *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6094-6095.

<sup>179</sup> Koji Hirano, H. Y., and Koichiro Oshima. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 483-485.

<sup>180</sup> Saito, S.; Yoshizawa, T.; Ishigami, S.; Yamasaki, R. *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 6028-6030.



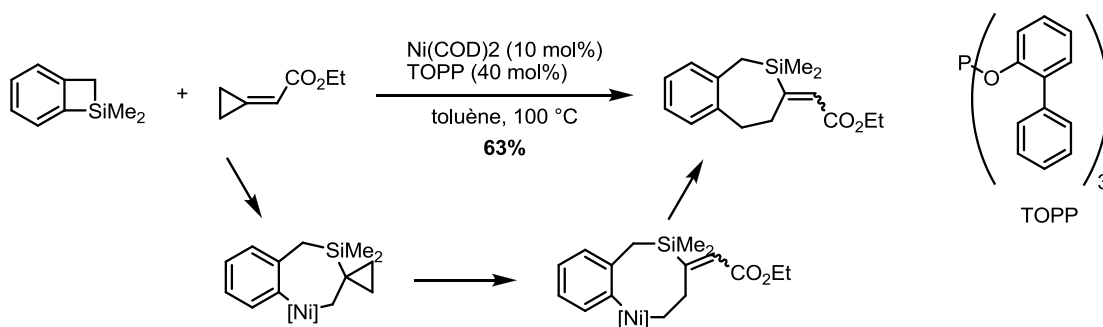


Schéma 126

A l'aide d'une catalyse au palladium, la réaction d'extension de benzosilacyclobutènes en présence d'une ènone conduit à un éther silylé cyclique à huit chaînons ainsi qu'à un silyléther secondaire cyclique à six chaînons. La réaction peut également être envisagée avec des silacyclobutanes (Schéma 127).<sup>181</sup>

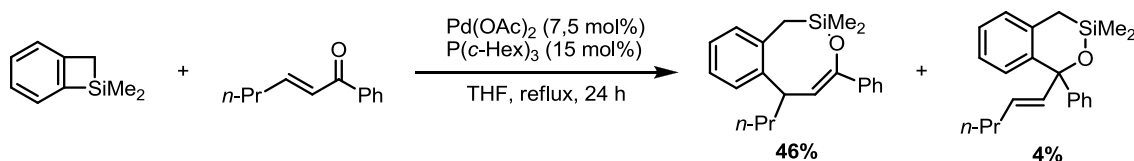


Schéma 127

### Silacyclobutènes

L'extension de silacyclobutènes a été réalisée à température ambiante avec le catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> par Xi. Le ratio du mélange obtenu est directement influencé par la nature de l'alcyne engagé dans la réaction.<sup>182</sup> Cet exemple illustre la difficulté à développer un système catalytique qui permette le contrôle de la sélectivité de la réaction indépendamment de la nature du partenaire insaturé (Schéma 128).

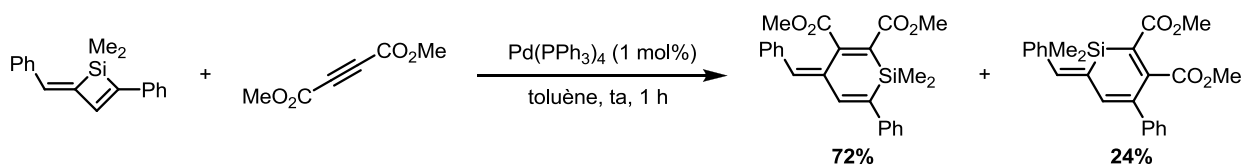


Schéma 128

A ce jour, il n'existe aucun système catalytique général permettant de réaliser une addition oxydante sélective du métal dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup> d'un benzosilacyclobutène ou d'un silacyclobutène.

<sup>181</sup> Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2199-2201.

<sup>182</sup> Liu, J.; Sun, X.; Miyazaki, M.; Liu, L.; Wang, C.; Xi, Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3137-3140.

## Silacyclopropènes

Le seul exemple de contrôle de la sélectivité de l'addition oxydante, soit dans la liaison Si-Csp<sup>2</sup> soit dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup>, dans un silacycle tendu est à mettre au crédit d'Ando. Dans le cas d'un silacyclopropane, il a réussi à contrôler l'expansion sélectivement dans la liaison Csp<sup>3</sup>-Si ou la liaison Csp<sup>2</sup>-Si en faisant varier le complexe de palladium utilisé. Pour expliquer les sélectivités observées, Ando propose une coordination du DMAD au palladium(0). Le complexe ainsi obtenu réagirait préférentiellement dans la liaison la moins encombrée, c'est-à-dire dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup>. Avec le catalyseur PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, la réaction commencerait par l'addition oxydante dans la liaison la plus réactive du silacycle, c'est-à-dire la liaison Si-Csp<sup>2</sup> (Schéma 129).

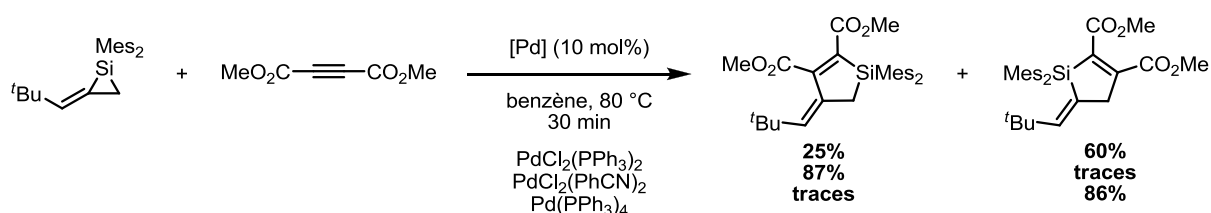


Schéma 129

Cependant la sélectivité dépend également grandement du partenaire insaturé impliqué. Ainsi lorsque l'acétylène remplace le DMAD en présence du complexe Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, la sélectivité est totalement inversée (Schéma 130). L'acétylène est un moins bon ligand pour le palladium et aussi moins encombrant que le DMAD. Donc dans ces conditions, soit la réaction commence par l'addition oxydante dans la liaison la plus réactive (Si-Csp<sup>2</sup>), soit la coordination de l'acétylène sur le palladium n'induit pas la gêne stérique nécessaire pour favoriser l'addition oxydante dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup>.<sup>183</sup>

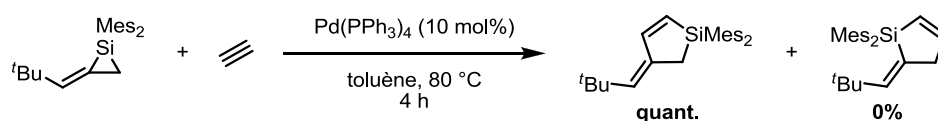


Schéma 130

Dans l'optique de trouver un catalyseur capable de réaliser une addition oxydante sélective dans la liaison la moins réactive Si-Csp<sup>3</sup> de nos intermédiaires benzosilacyclobutènes, nous nous sommes intéressés aux réactions d'extension de cycle des silacyclobutanes.

<sup>183</sup> Saso, H.; Ando, W. *Chem. Lett.* **1988**, 1567.

## Silacyclobutanes

L'extension des silacyclobutanes présente l'avantage de ne pas avoir ce problème de sélectivité entre l'addition oxydante dans la liaison Si-Csp<sup>2</sup> ou la liaison Si-Csp<sup>3</sup>. Lorsque le silacyclobutane n'est pas substitué, la réaction correspond à une désymétrisation du silacycle de départ où seulement un type d'addition oxydante est possible.

En présence de catalyseur au nickel, la réaction entre un silacyclobutane et un alcène ou un aldéhyde implique une élimination d'hydrogène en β du métal qui conduit à un vinyl- ou allylsilane tandis qu'une cétone insaturée conduira à un vinyléther (Schéma 131).

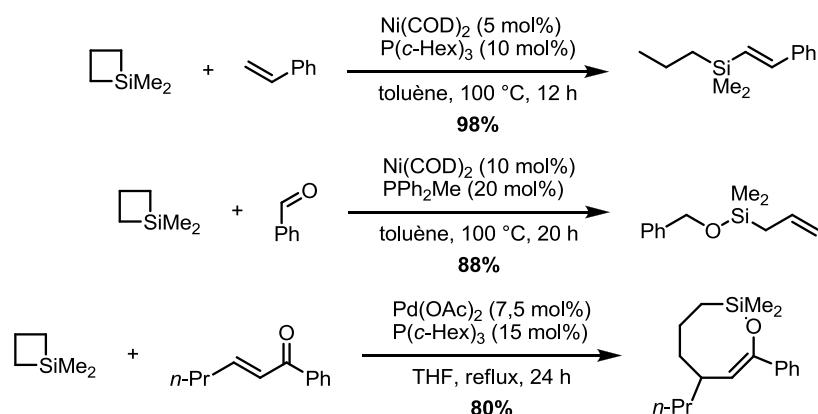


Schéma 131

En utilisant un chlorure d'acyle et le complexe de palladium PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> en présence d'un excès de base azotée, Tanaka a pu former l'éther d'énol cyclique silylé correspondant. Le cycle catalytique conduit à la chlorosilanecétone qui se cyclise en présence de base en silyléther (Schéma 132).<sup>184</sup>

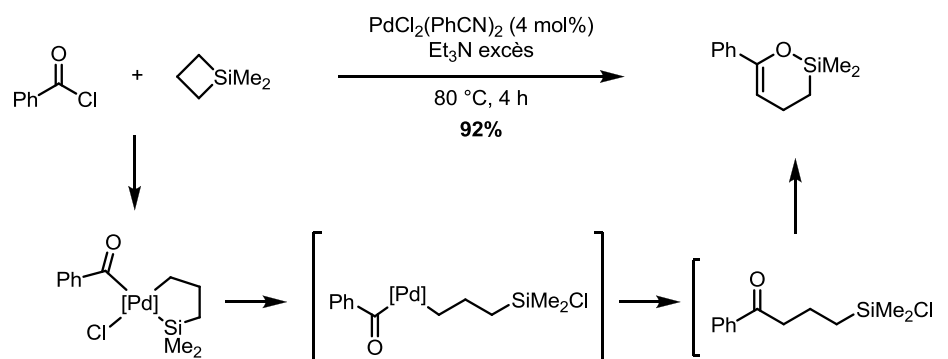


Schéma 132

<sup>184</sup> Tanaka, Y.; Yamashita, H.; Tanaka, M. *Organometallics* **1996**, 15, 1524.

Murakami a décrit de façon intramoléculaire les extensions de cycle simultanées d'un silacyclobutane et d'une cyclobutanone. L'ajustement parfait des ligands du palladium permet d'accéder à un macrocycle à huit chaînons ou à un énal. La divergence des chemins réactionnels se fait lors de la dernière étape du cycle catalytique. Celle-ci est soit une élimination réductrice (pour donner le macrocycle), soit une élimination d'hydrogène en position  $\beta$  (produit ouvert) (Schéma 133).<sup>185</sup>

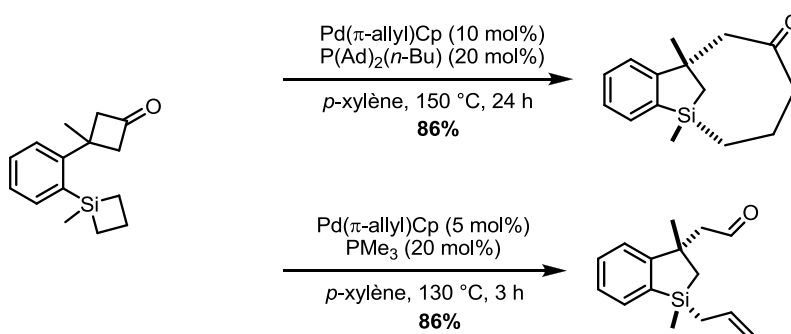


Schéma 133

Tanaka a réalisé la réaction d'extension de silacyclobutanes avec un complexe de palladium associé à un ligand diphosphine. Bien que l'addition oxydante se fasse, le palladasilacycle ne permet pas la réaction d'expansion de cycle lorsqu'il est mis en présence de diphenylacétylène, l'alcyne venant se coordonner préférentiellement sur le palladium empêchant son insertion dans le silacycle.<sup>186</sup> L'utilisation de ligand diphosphine s'était montrée intéressante lors des extensions de cycles carbonés catalysées au rhodium (voir chapitre 2-1) (Schéma 134).

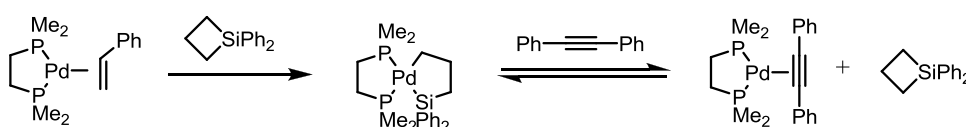


Schéma 134

L'extension stéréosélective intramoléculaire d'un silacyclobutane avec un alcyne a été réalisée par Hayashi. Son expansion de silacycle conduit au composé tricyclique [6.5.6] énantiomériquement enrichi possédant un silicium stéréogène en jonction de cycle, et ce à l'aide d'un

<sup>185</sup> Ishida, N.; Ikemoto, W.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5912-5915.

<sup>186</sup> Tanaka, Y.; Yamashita, H.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 3246.

ligand mono-coordinant du type phosphoramidite chiral.<sup>187</sup> La version intermoléculaire a également été développée (Schéma 135).<sup>188</sup>

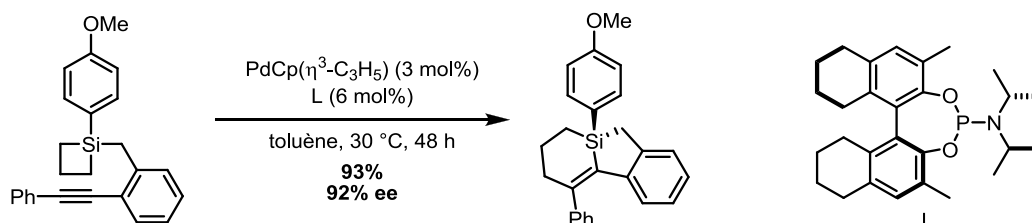


Schéma 135

Récemment, la réaction d'extension de silacycle tendu a été utilisée pour la première fois en synthèse de produits bioactifs pour une application directe. Les analogues silylés de l'Artemone (Givaudan), de la  $\beta$ -Dynascone (Firmenich) et de l'Herbac (IFF) ont été ainsi synthétisés à partir de produits commerciaux en une étape pour les sila-Artemone et sila-  $\beta$ -Dynascone, et deux étapes pour la sila-Herbac (Schéma 136).<sup>189</sup>

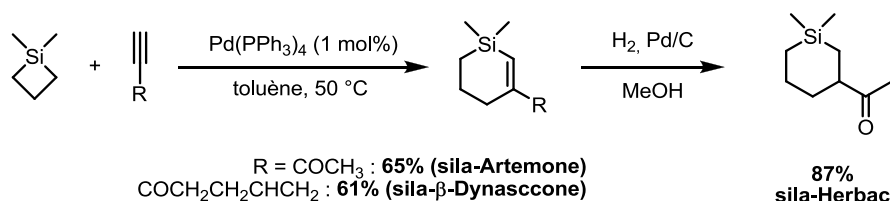


Schéma 136

Dans le cas des (sila)Artemone et (sila)Herbac, les changements d'odeur sont nuancés. Le seuil de détection de l'odeur est légèrement amélioré pour la sila-Artemone, et légèrement diminué pour la sila-Herbac. La sila-substitution au sein de la  $\beta$ -Dynascone montre les plus grandes variations. L'odeur passe du florale-fruité et végétal à l'odeur d'ananas. Le seuil de détection est quant à lui amélioré de l'ordre de six fois (Schéma 137).

<sup>187</sup> Shintani, R.; Moriya, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16440.

<sup>188</sup> Shintani, R.; Moriya, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2902.

<sup>189</sup> Liu, J.; Zhang, Q.; Li, P.; Qu, Z.; Sun, S.; Ma, Y.; Su, D.; Zong, Y.; Zhang, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 3435-3440.

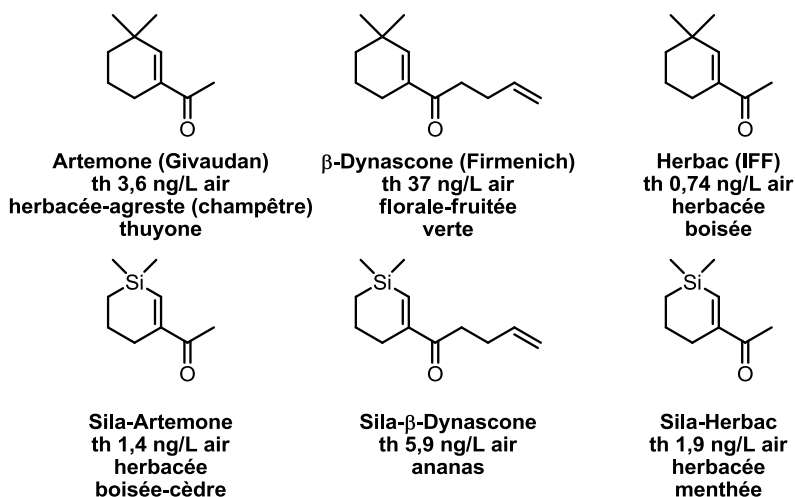


Schéma 137

Cette application et ses résultats intéressants montrent le potentiel de la réaction d'extension de silacycles tendus pour la synthèse de composés organosilylés complexes et originaux. Toutefois, le peu d'exemple encore décrit justifie la nécessité de développer des nouveaux procédés sélectifs et efficaces.

## 2 Travaux préliminaires sur les benzosilacyclobutènes

Lors de travaux précédents, notre équipe s'était intéressée à l'addition oxydante du cobalt dans les benzosilacyclobutènes, ainsi qu'aux extensions de cycle correspondantes dans leurs versions inter- et intramoléculaires, cette dernière permettant l'accès à des polycycles silylés.

L'addition oxydante du complexe de cobalt  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  se fait de manière totalement sélective dans la liaison  $\text{Si-Csp}^2$ . Les complexes de cobalt ainsi obtenus sont assez stables pour être purifiés par chromatographie sur colonne de silice. Dans ces conditions, seul le diméthylbenzosilacyclobutène conduit à une conversion nulle vers le cobaltasilacycle, le silane de départ étant totalement dégradé. Dans le cas du diphenylbenzosilacyclobutène, après l'addition oxydante du catalyseur puis échange du ligand CO par une phosphine  $\text{PPh}_3$ , le complexe de cobalt(III) a pu être caractérisé par diffraction aux rayons X (Schéma 138).

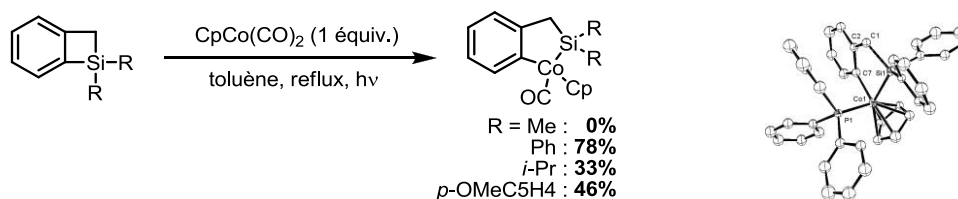


Schéma 138

Cependant de manière surprenante, lorsque le benzosilacyclobutène et une insaturation sont mis en présence du même catalyseur  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , aucun produit d'extension de silacycle n'est obtenu. Pour observer l'extension du benzosilacyclobutène à l'aide du  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , il est donc nécessaire d'isoler intermédiairement le complexe de cobalt(III) (Schéma 139).



Schéma 139

Sous l'effet de la chaleur et de l'irradiation, ce complexe de cobalt(III) va réagir avec les alcynes symétriques et conduire aux silacyclohexènes correspondants. Lorsque l'alcyne est dissymétrique, le mélange des deux isomères est obtenu. L'extension de silacycles peut également se faire avec des alcènes encombrés avec de bons rendements (Schéma 140).

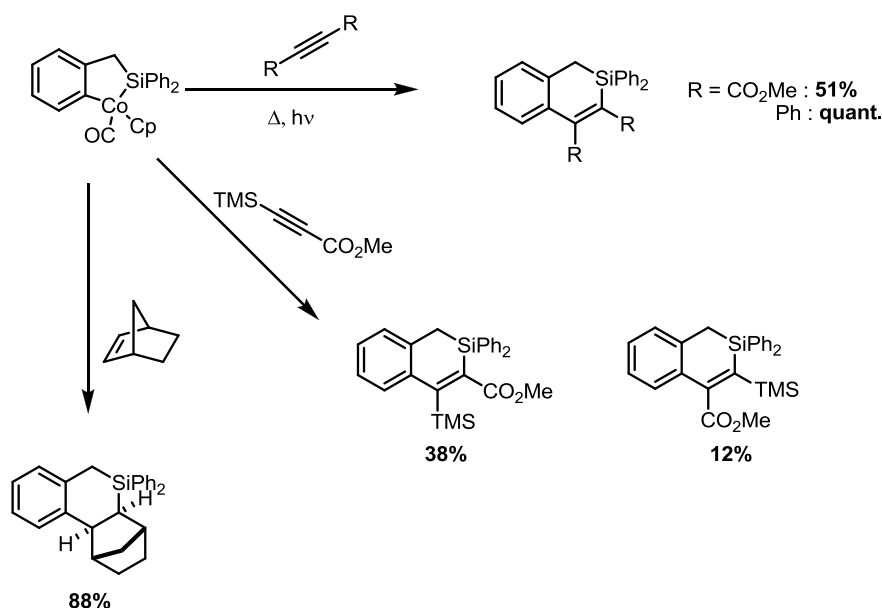
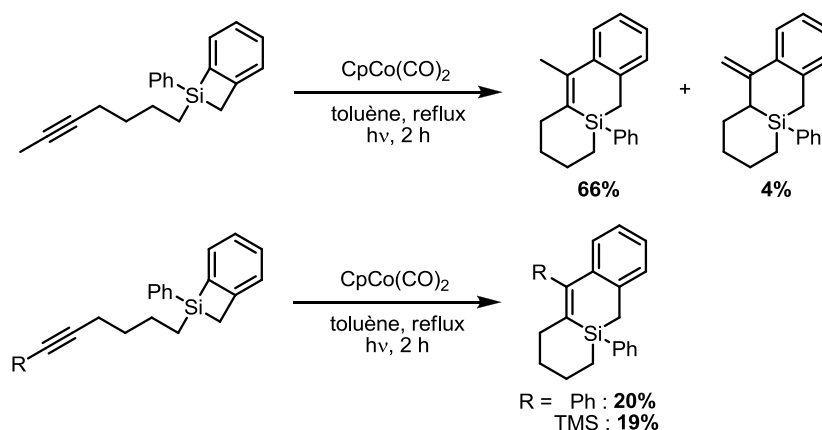


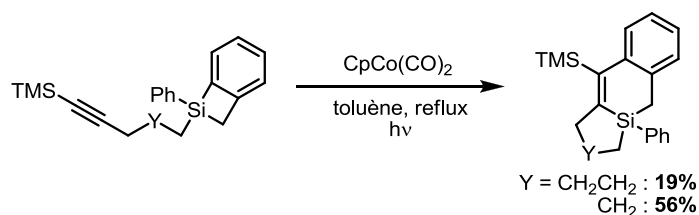
Schéma 140

Dans sa version intramoléculaire, lorsque l'alcyne est méthylé en position terminale, la réaction conduit avec un bon rendement au polycycle silylé présentant le silicium en jonction de deux cycles. Un produit issu de l'isomérisation de la double liaison est aussi obtenu mais de façon minoritaire. Lorsque le groupement porté par la triple liaison est encombrant, comme un phényle ou un triméthylsilyle, les rendements d'extension de cycle sont plus faibles (respectivement 20% et 19%) (Schéma 141).



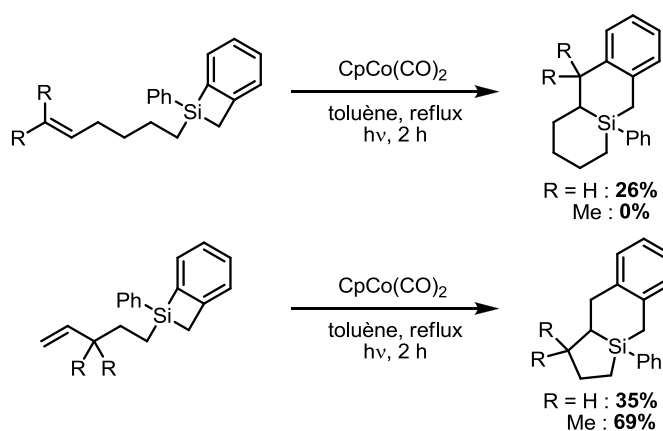
**Schéma 141**

Un autre facteur qui influence le devenir de la réaction est la longueur du lien. Lorsque la taille du lien permet la formation d'un cycle à cinq chaînons, la réaction est facilitée en comparaison avec l'emploi d'un lien présentant un carbone supplémentaire, et conduit au polycycle désiré avec un rendement de 56% (Schéma 142).



**Schéma 142**

La réaction d'extension de cycle avec les alcènes montre les mêmes tendances. La présence de substituant sur l'alcène diminue le rendement tandis que la présence d'un groupement induisant un effet Thorpe-Ingold<sup>190</sup> dans le lien l'augmente (Schéma 143).



**Schéma 143**

<sup>190</sup> Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, 107, 1080-1106.



Dans tous ces exemples, quelque soit la nature de l'insaturation (alcyne ou alcène) ou des substituants présents sur l'insaturation, en présence du complexe de cobalt  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  la réaction conduit exclusivement au silapolycycle linéaire. Cependant, cette sélectivité peut être modifiée en faveur du polycycle silylé angulaire (addition oxydante dans la liaison  $\text{Si}-\text{Csp}^3$ ) lorsque la réaction est catalysée à l'aide d'un complexe de palladium. Avec ce métal, la réaction conduit au mélange des deux polycycles possibles : le linéaire et l'angulaire. La formation de ce silapolycycle angulaire, avec le silicium en jonction de cycle, laisse ainsi entrevoir un possible accès au squelette de 10-silastéroïde (Schéma 144).

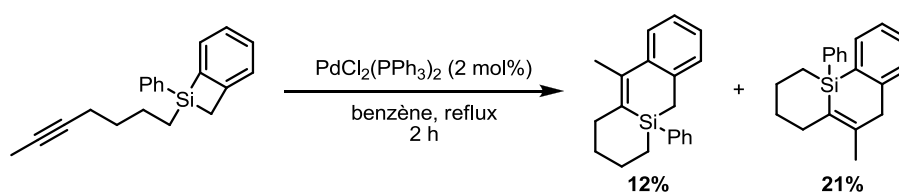


Schéma 144

### 3 Stratégie

Dans l'optique de synthétiser des 10-silastéroïdes, un passage par l'intermédiaire benzosilacyclobutène nous a semblé une voie intéressante, étant donné que son parent carboné est très utilisé dans les synthèses de stéroïdes déjà décrites dans la littérature. Différentes méthodes existent pour réaliser son extension intramoléculaire. La plus classique est le réarrangement en *ortho*-quinodiméthane. Toutefois, les extensions de benzocyclobutènes à l'aide de métaux de transition sont de plus en plus développées.

Dans le cas des benzosilacyclobutènes, l'extension du silacycle *via* le réarrangement en silaquinone n'a jamais été réalisée, à l'inverse de l'extension à l'aide d'un métal transition.

Lors de précédents travaux, notre équipe a utilisé cette voie et développé une version intramoléculaire catalysée par un complexe de cobalt conduisant à des polycycles silylés dans lesquels l'atome de silicium est en jonction de cycle. De plus, le catalyseur de cobalt utilisé permet d'obtenir sélectivement le silapolycycle linéaire.

Au cours de ces mêmes travaux, l'utilisation d'un catalyseur au palladium a conduit à l'extension du même benzosilacyclobutène de manière non sélective, permettant alors la formation du composé silapolycyclique angulaire. Il semble tout à fait imaginable de trouver un système catalytique qui puisse permettre d'obtenir exclusivement le silapolycycle

angulaire. Pour cela, l'addition oxydante du métal doit se faire sélectivement dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup>. Le métallacycle devrait ensuite conduire à l'extension de cycle intramoléculaire par insertion de la dernière insaturation. Avec cette sélectivité, il serait possible d'accéder au squelette de 10-silastéroïde à partir de benzosilacyclobutène (Schéma 145).

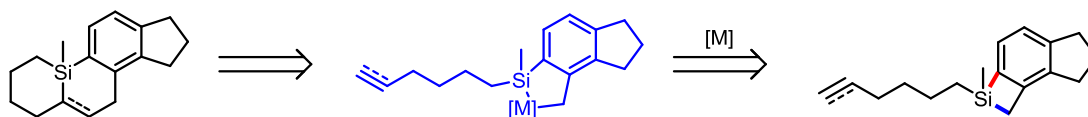


Schéma 145

Le benzosilacyclobutène tricyclique [4.6.5] nécessaire pour conduire au motif stérique serait obtenu par cycloaddition [2+2+2] d'un silane acyclique polyinsaturé (Schéma 146).

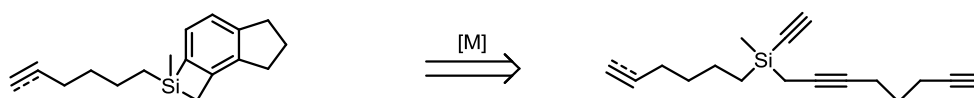


Schéma 146

Dans le meilleur des cas, ces deux réactions pourraient être réalisées en un seul pot, voire avec le même catalyseur. De cette façon, en partant d'un composé acyclique, une cascade cycloaddition/extension de cycle conduirait à un polycycle incorporant un atome de silicium en jonction de cycle. Le polycycle en question correspondrait alors au squelette de 10-silastéroïde souhaité (Schéma 147).

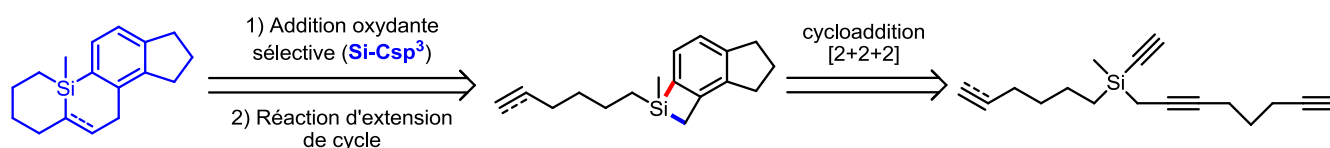
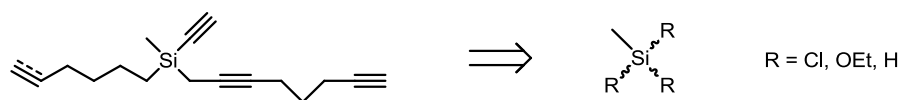


Schéma 147

Toutefois, avant de pouvoir examiner ces points, il nous faut pouvoir préparer les silanes polyinsaturés de départ dans des quantités nécessaires à notre étude. Le point délicat de ces synthèses étant que l'atome de silicium doit posséder quatre groupements différents. Cet aspect requiert donc le développement d'une voie de synthèse efficace et générale (Schéma 148).



**Schéma 148**

# Chapitre III



# Synthèses des substrats

## 1 Approche par le NBS

Lors de précédents travaux, notre équipe avait développé une nouvelle méthode permettant d'introduire deux substituants différents sur un atome de silicium. L'attaque nucléophile d'un acétylure de lithium sur un dialkylchlorosilane conduit au silane correspondant. Ce dernier est ensuite converti en un bromosilane plus réactif vis-à-vis d'une seconde substitution nucléophile par action du N-bromosuccinimide. Le bromosilane ainsi obtenu réagit enfin avec le second nucléophile pour conduire par exemple à un silyléther dissymétrique comportant trois insaturations. L'enchaînement *in situ* des étapes rend la séquence rapide et efficace (Schéma 149).<sup>191</sup> Les substrats ainsi obtenus ont ensuite pu être utilisés en cycloaddition.<sup>192</sup>

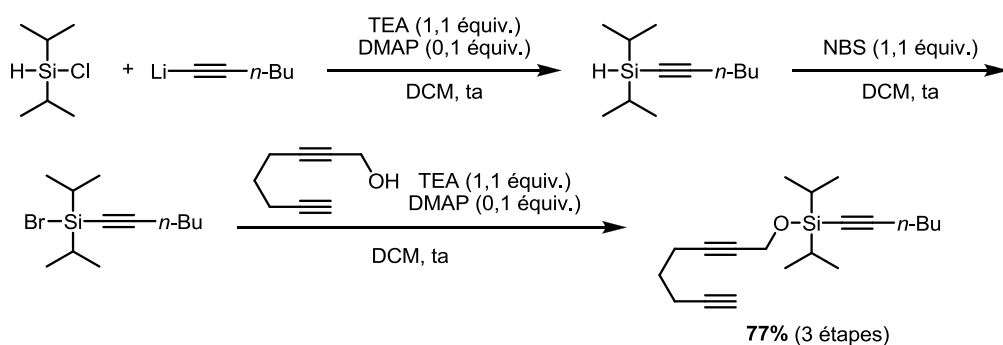
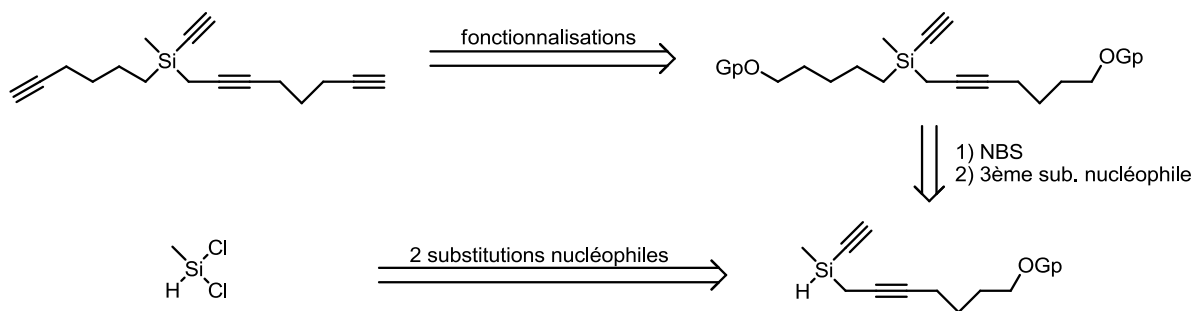


Schéma 149

Notre première stratégie de synthèse consistait donc à exploiter cette méthode de synthèse basée sur la transformation simple de l'hydruure en bon groupement partant de façon à augmenter nos chances d'accéder à nos dérivés silylés tétrasubstitués. Dans notre cas, ce groupement partant permettrait cette fois de réaliser la troisième et dernière substitution nucléophile conduisant aux précurseurs de nos substrats finaux. Par la suite, quelques étapes de fonctionnalisation nous permettraient d'introduire les diverses insaturations nécessaires sur notre précurseur. Pour être en mesure d'introduire les deux premiers substituants, notre approche s'orienterait vers l'utilisation du dichlorométhylsilane (Schéma 150).

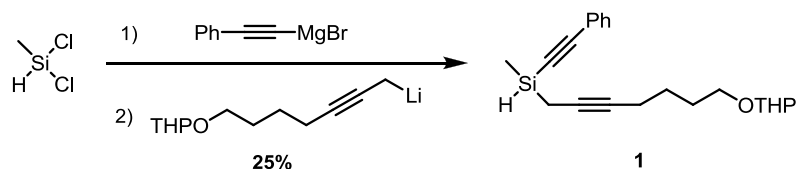
<sup>191</sup> Petit, M.; Chouraqui, G.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2037-2040.

<sup>192</sup> Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1519-1521.



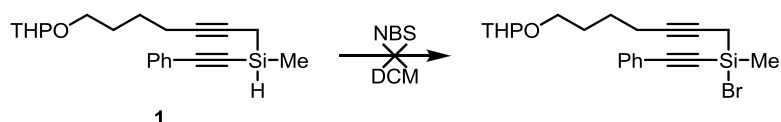
**Schéma 150**

Par addition successive du bromure de phényléthynylmagnésium puis d'un lithien propargylique bien défini sur le dichlorométhylsilane, le silane désiré **1** a pu être obtenu. L'absence de sélectivité lors de ces deux premières substitutions conduit à un mélange statistique et donc à un rendement faible en produit désiré (Schéma 151).



**Schéma 151**

Pour l'introduction du troisième substituant sur le silicium, l'hydrure de silicium doit être remplacé par un brome par action de NBS. Toutefois, la présence d'un groupement protecteur du type OTHP ne semble pas compatible avec l'utilisation de ce réactif, le silane de départ se retrouvant totalement dégradé en présence de NBS (Schéma 152).



**Schéma 152**

Suite à ces problèmes de sélectivité des substitutions nucléophiles et de compatibilité des groupements fonctionnels, une autre synthèse a été envisagée. La volonté de faire de l'hydrure de silane un meilleur groupement partant a été abandonnée au profit de l'utilisation de la réaction d'hydrosilylation nous amenant à revoir complètement notre stratégie de synthèse.

## 2 Première synthèse : diéthoxyméthylsilane

Précédemment, la transformation du silane intermédiaire en bromosilane n'a pu être réalisée à cause de problèmes d'incompatibilité avec les groupements protecteurs introduits. Nous avons décidé de changer d'approche. Dans celle-ci, nous utilisons toujours comme réactif de départ le dichlorométhylsilane, mais cette fois, la première réaction effectuée sera une hydrosilylation. Par la suite la monosubstitution nucléophile grâce à l'addition du dérivé TMOP-Li, suivie de celle d'un second nucléophile conduirait à un composé silatrisubstitué. Enfin le groupement protecteur TMOP temporaire serait transformé en bon groupement partant (en présence d'acide chlorhydrique anhydre) de façon à effectuer la dernière substitution nucléophile (Schéma 153).

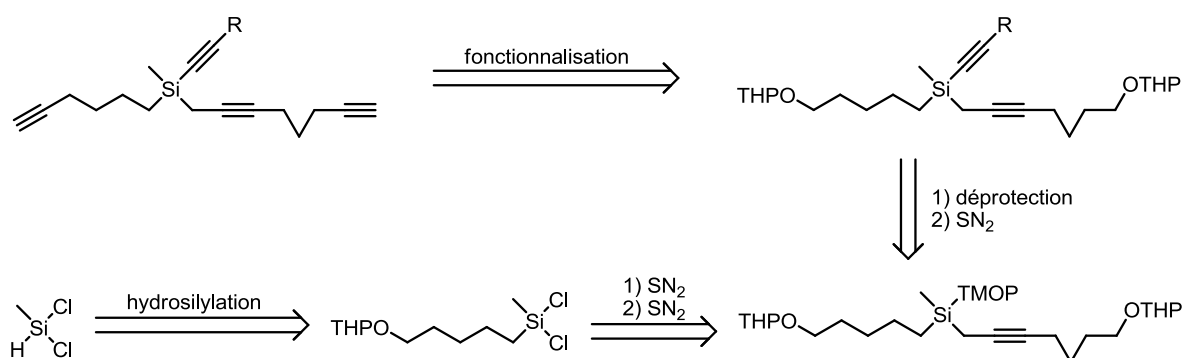


Schéma 153

Malheureusement nous avons rencontré des problèmes dès la première étape. En effet, les probables traces d'acides qui accompagnent le dichlorométhylsilane ne sont pas compatibles avec l'emploi de notre alcool protégé par un groupement THP (Schéma 154). De plus, aux vues de ces problèmes, il semble que l'étape de transformation du TMOP en chlorure en présence d'acide chlorhydrique soit des plus risquées, encore une fois à cause de la présence du groupement OTHP.

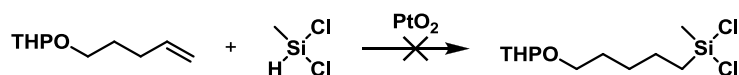


Schéma 154

Pour contourner ces problèmes d'acidité résiduelle, nous nous sommes tournés vers l'utilisation du diéthoxyméthylsilane, celui-ci présentant plusieurs avantages. Tout comme le dichlorométhylsilane, il peut être engagé dans une réaction d'hydrosilylation et aussi subir deux additions nucléophiles. De plus, grâce à la labilité moins importante des groupements éthoxy comparées à celle des chlorures, ces substitutions nucléophiles sur le silicium



pourraient se faire sélectivement, ne nécessitant pas l'introduction du TMOP (Schéma 155). On se libère donc des risques concernant la faible stabilité des groupements OTHP lors de la première étape d'hydrosilylation mais aussi lors de la transformation du TMOP en groupement partant. Pour finir le diéthoxyméthylsilane a aussi la particularité d'être stable à l'air contrairement au dichlorométhylsilane et les différents intermédiaires obtenus peuvent être purifiés sur colonne de silice.

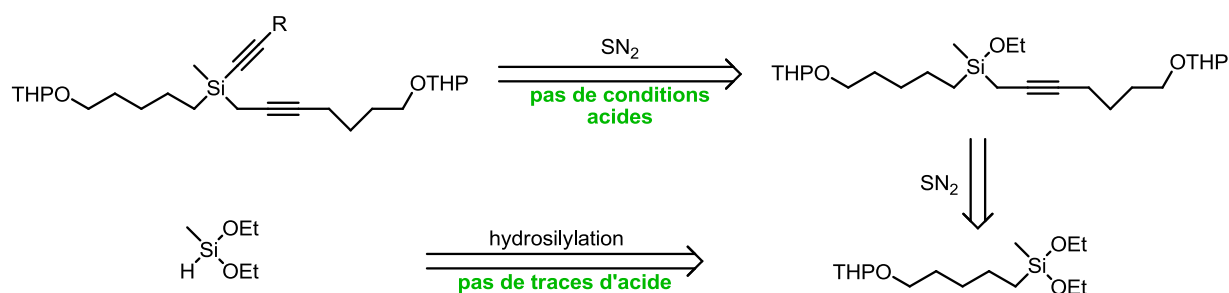


Schéma 155

Avec le diéthoxyméthylsilane, l'hydrosilylation sans solvant catalysée à l'oxyde de platine<sup>193</sup> donne cette fois le produit attendu **2** avec d'excellents rendements (Schéma 156).

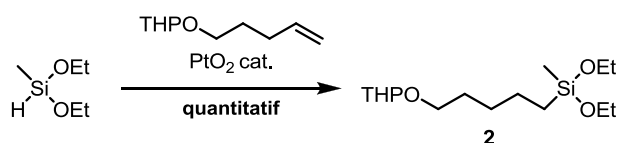


Schéma 156

Ce diéthoxysilane **2** est ensuite attaqué par un anion propargylique. Cette monosubstitution conduit à l'éthoxysilane **3** avec un rendement de 40% (Schéma 157).

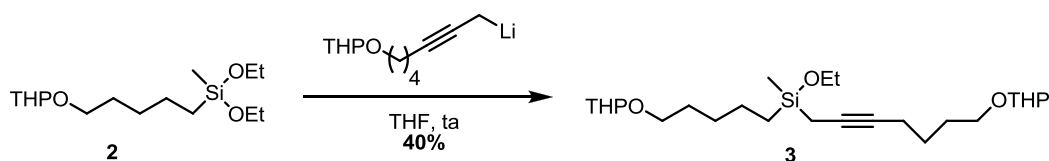


Schéma 157

Lors de la seconde substitution nucléophile, le silane **4** est obtenu avec un rendement de 63%. Pour cela il est nécessaire d'engager trois équivalents de phénylacétylure de lithium pour que la réaction ait lieu avec une conversion complète (Schéma 158).

<sup>193</sup> Sabourault, N.; Mignani, G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2117-2119.

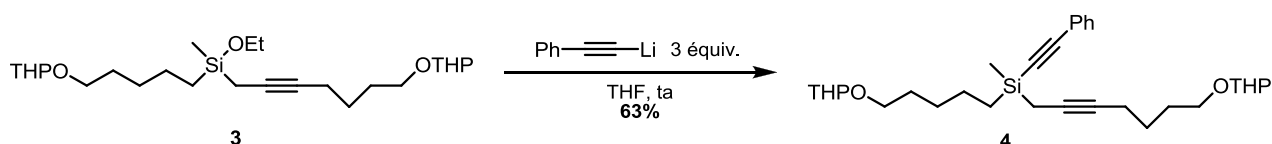


Schéma 158

Cette synthèse se poursuit par la déprotection simultanée des deux fonctions alcools facilement réalisée dans des conditions classiques de catalyse acide dans du méthanol pour conduire au diol **5** avec un rendement de 97% (Schéma 159).

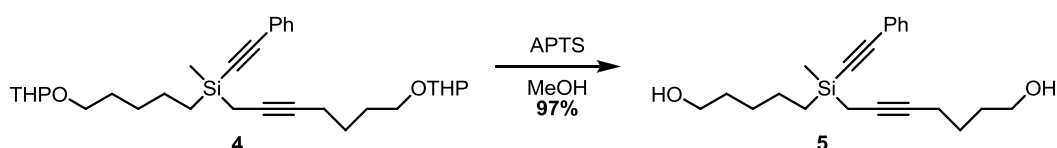


Schéma 159

Ensuite, l'oxydation du diol **5** en dialdéhyde **6** est réalisée dans les conditions de Parikh-von Doering<sup>194</sup> avec 64% de rendement (Schéma 160).

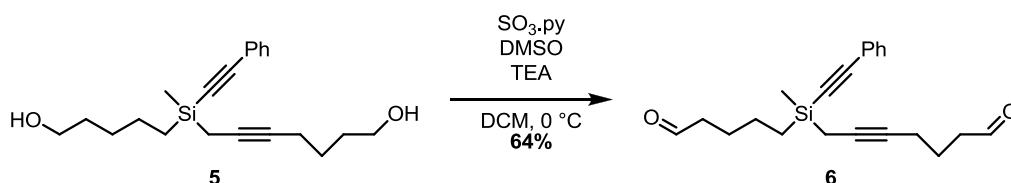


Schéma 160

A ce stade de la séquence, l'homologation s'est avérée des plus difficiles. En effet du fait de la présence d'une liaison Si-C $\text{sp}$ , l'homologation de Bestman-Ohira<sup>195</sup> doit être mise de côté, puisqu'elle se fait dans un milieu méthanolate. Pour pallier à ce problème, l'homologation de Corey-Fuchs<sup>196</sup> a donc été envisagée. Le dialdéhyde **6** a pu être transformé en *bis*-dibromooléfine **7** en utilisant les conditions de Lautens<sup>197</sup> avec un très bon rendement de 86% avec toutefois des impuretés impossibles à éliminées. Même si la deuxième étape de la réaction de Corey-Fuchs a bien conduit au silatétrayne **8** souhaité, celui-ci n'a pas pu être isolé pur mais uniquement dans un mélange complexe de sous-produits (formation possible

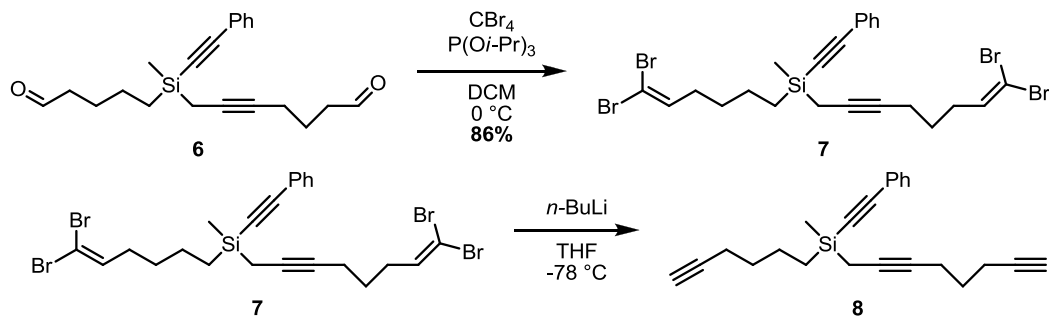
<sup>194</sup> Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

<sup>195</sup> S. Ohira, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 561-564; S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth and H. J. Bestmann, *Synlett*, **1996**, 521-522.

<sup>196</sup> E. J. Corey and P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13*, 3769-3772.

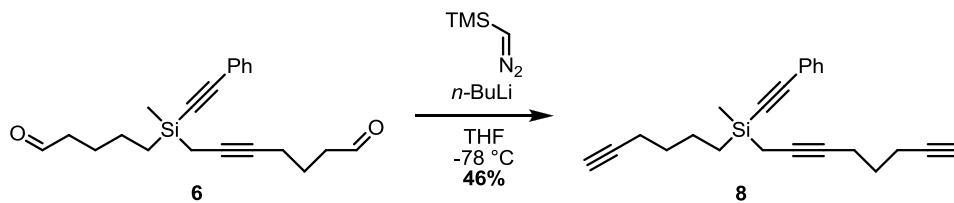
<sup>197</sup> Fang, Y.-Q.; Lifchits, O.; Lautens, M. *Synlett* **2008**, *2008*, 413.

d'allènes en présence de *n*-butyllithium) (Schéma 161). Ce résultat inexploitable pour la suite de notre synthèse nous a donc amenés à revoir notre stratégie d'homologation.



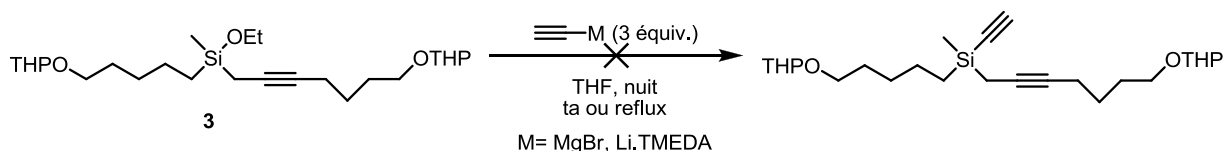
### Schéma 161

Le réarrangement de Colvin<sup>198</sup> s'est finalement montré comme une bonne alternative nous permettant d'obtenir le composé **8** en une seule étape à partir du dialdéhyde avec un rendement de 46% (Schéma 162).



### Schéma 162

Nous avons par la suite voulu nous intéresser à la variation du groupement présent en position terminale de la fonction alcyne directement liée au silicium. En effet, ce groupement se retrouverait en position 11 des silastéroïdes désirés, position qui a un rôle important notamment vis-à-vis des récepteurs de la progestérone.<sup>199</sup> Dans cette optique, la substitution nucléophile de l'éthoxysilane **3** avec le bromure d'éthynylmagnésium a été tentée mais ne conduit à aucune conversion. L'utilisation du complexe d'acétylure de lithium-éthylènediamine ne s'est pas révélée plus efficace (Schéma 163).



### Schéma 163

<sup>198</sup> Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151-152.

<sup>199</sup> Bélanger, A.; Philibert, D.; Teutsch, G. *Steroids* **1981**, 37, 361-382.

En raison des limites de cette synthèse (rendements moyens, variations très difficiles), une deuxième voie d'accès a été développée pour essayer de remédier à ces problèmes.

### 3 Deuxième synthèse : dichlorométhylsilane et TMOP

Du fait de la faible modulation de groupements possible au niveau de l'éthoxysilane **3**, la préparation de silanes polyinsaturés à partir du dichlorométhylsilane a été revisitée. Cette stratégie avait été écartée pour deux raisons : l'instabilité du groupement protecteur OTHP en présence de dichlorométhylsilane ainsi que la sensibilité de ce même groupement protecteur dans les conditions acides nécessaires pour régénérer le chlorosilane réactif à partir du dérivé Si-TMOP. Une façon de contourner les problèmes liés à l'acidité relative du dichlorométhylsilane lors de l'étape d'hydrosilylation tout en vérifiant la faisabilité de la réaction de régénération en présence de la fonction OTHP consiste à synthétiser un silaènetriyne selon le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 164). L'hydrosilylation de l'hexadiène par le dichlorométhylsilane conduit à un dichlorosilane qui peut subir la monosubstitution nucléophile du TMOP-Li puis celle du lithien propargylique. Ensuite l'étape de déprotection du dérivé Si-TMOP en chlorosilane correspondant pourra être réalisée en présence de la fonction OTHP, de façon à confirmer ou non la compatibilité de ce groupement avec ces conditions acides de déprotection.

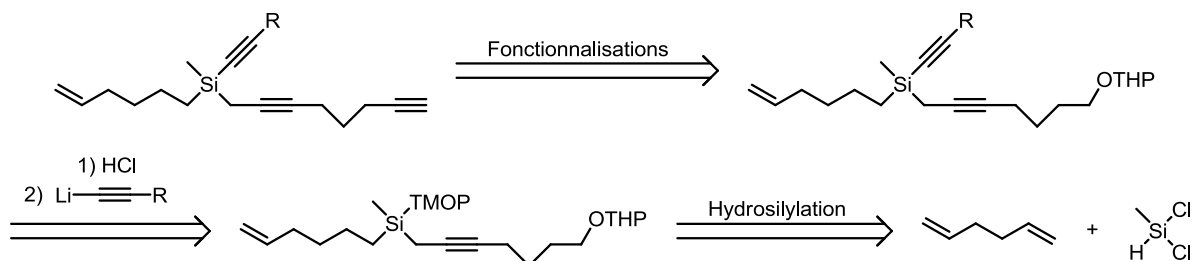
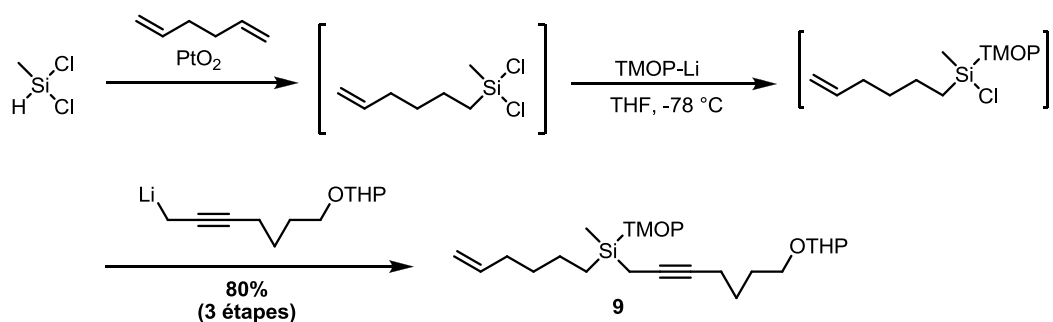


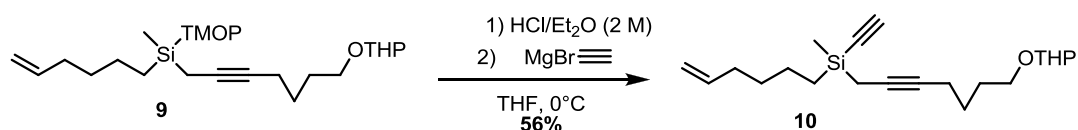
Schéma 164

La synthèse commence par une séquence de trois réactions en un seul pot. La première est l'hydrosilylation de l'hexadiène par le dichlorométhylsilane en présence du catalyseur d'Adam.<sup>193</sup> La seconde étape est l'addition nucléophile du TMOP-Li sur le dichlorosilane ainsi obtenu. Enfin, la troisième et dernière étape de la séquence consiste en l'addition nucléophile du lithien propargylique sur le chlorosilane pour donner le silane tétrasubstitué avec un très bon rendement de 80% (Schéma 165).



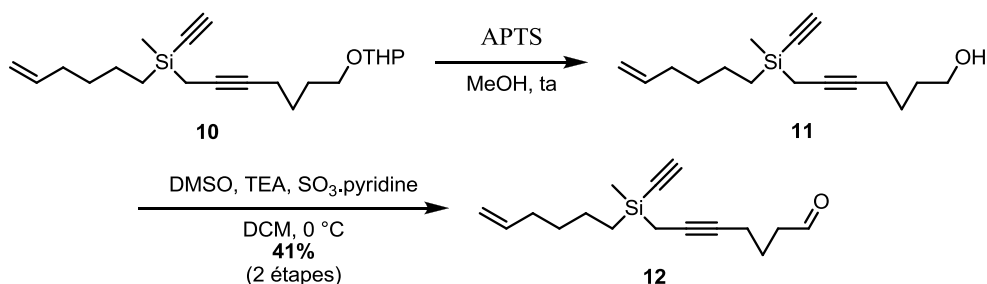
**Schéma 165**

L'étape la plus risquée se présente à ce stade de la synthèse. Il s'agit de la transformation en conditions acide du TMOP en groupement partant. Le risque possible au cours de cette étape est l'incompatibilité de notre alcool protégé par un groupement THP avec ces conditions acides, se traduisant par une dégradation du produit. L'addition, dans un premier temps, d'une quantité stœchiométrique de HCl (dans de l'éther anhydre) à 0°C, puis dans un second temps de bromure d'éthynylmagnésium conduit au silane désiré **10** avec 56% de rendement. Nous avons donc eu le soulagement de constater que l'alcool protégé est stable dans ces conditions. Le deuxième point important de cette réaction est qu'elle permet d'introduire d'autres types d'acétylure, ouvrant ainsi la voie à de multiples variations à cette position (Schéma 166).



**Schéma 166**

L'alcool peut ensuite être déprotégé *via* une catalyse acide dans du méthanol puis être oxydé en aldéhyde dans les conditions de Parikh-von Doering. L'aldéhyde **12** est obtenu avec un rendement sur les deux étapes de 41% (Schéma 167).



**Schéma 167**

L'aldéhyde a enfin pu être engagé dans une réaction d'homologation de Colvin et conduire au silaènetyne attendu **13** (Schéma 168).

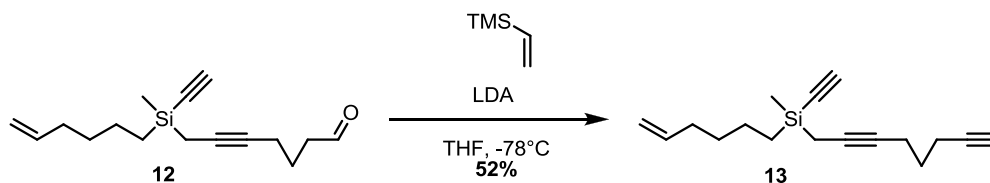


Schéma 168

La synthèse utilisée pour préparer ce substrat nous permet donc de faire des variations sur nos silanes. En effet, nous avons pu introduire le groupement éthyne sur le silicium ce qui n'était pas le cas avec la synthèse précédemment développée à partir du diéthoxyméthylsilane.

Cette possibilité d'introduire différents alcynes a pu être exploitée pour la préparation des silanes possédant un alcyne silylé vrai ou substitué par un groupement phényle. Après la séquence en un seul pot hydrosilylation-substitutions nucléophiles, les différents alcynes ont pu être introduits. Pour finir la séquence déprotection-oxydation-homologation donne les silatriynes **19** et **20** avec des rendements allant de modérés à bons. Dans le cadre de nos synthèses multi-étapes, les purifications n'ont été réalisées qu'avant et après la dernière étape de nos synthèses. Cela s'explique par la bonne compatibilité des réactions successives de notre synthèse, et notre volonté de réaliser la dernière étape d'homologation, qui s'était montré délicate, dans les meilleures conditions possibles. (Schéma 169).

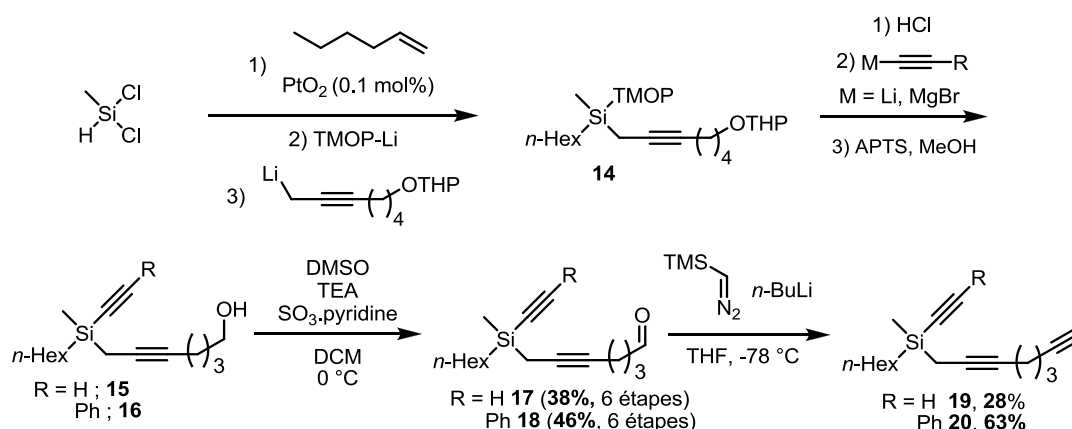


Schéma 169

L'intérêt de ces silatriynes est de pouvoir étudier et développer la réaction de cycloaddition [2+2+2] afin d'accéder aux benzosilacyclobutènes, première étape de notre

cascade (cf. chapitre III). Ces silanes possédant un groupement méthyle et une chaîne hexol sur le silicium sont les analogues modèles de nos substrats pour la cascade [2+2+2]/insertion à ceci près qu'ils ne présentent pas l'insaturation supplémentaire nécessaire pour réaliser la réaction d'extension intramoléculaire de cycle finale.

Dans le cadre de cette étude de la réaction de cycloaddition, nous avons préparé d'autres silatriynes incorporant différents groupements sur le silicium, comme le diméthylsilatriyne. Dans ce cas, la possibilité d'introduire différents substituants sur l'alcyne silylé a pu être exploitée pour préparer des diméthylsilatriynes avec un groupement phényle (**29**), alkyle (**30**), ou bien avoir un alcyne vrai (**28**).

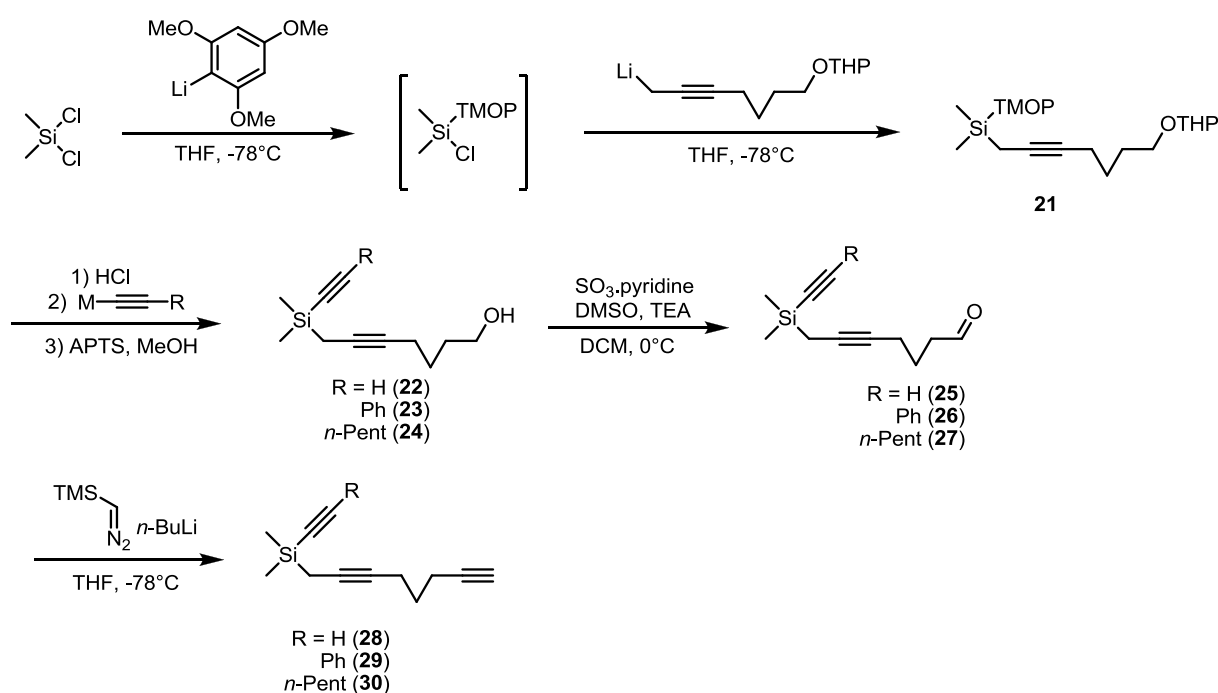


Schéma 170

Lors de la synthèse du diisopropylsilatriyne **34**, nous avons constaté que l'encombrement stérique des deux groupements isopropyles nous permettait de réaliser les réactions de substitution nucléophile de manière hautement sélective, sans avoir recours à l'utilisation du groupement protecteur TMOP intermoléculaire. Le lithien propargylique peut donc être introduit dès la première étape, puis l'acétylure est additionné pour conduire au produit désiré **31** avec un rendement de 44%. Le silatriyne **34** est finalement obtenu après la séquence classique déprotection-oxydation-homologation (Schéma 171).

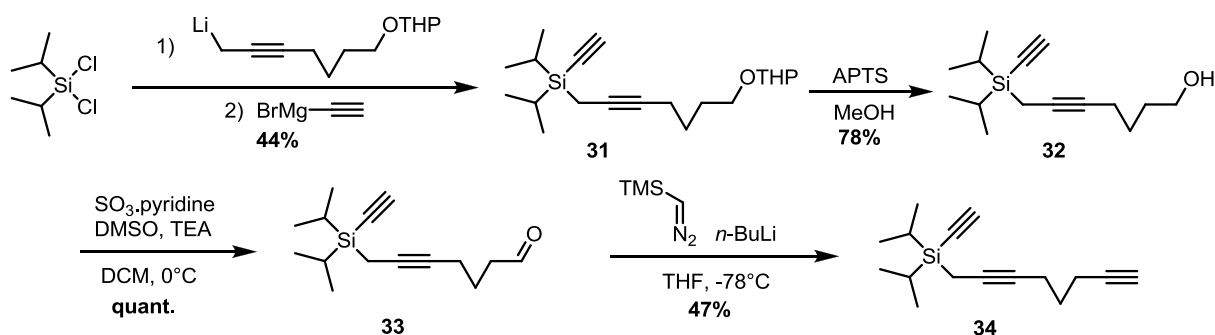


Schéma 171

La synthèse du diphenylsilatriyne a toutefois nécessité le passage par le dérivé intermédiaire Si-TMOP de façon à observer de bonnes sélectivités. Cependant par rapport à la synthèse du premier précurseur, nous avons préféré changer la nature du groupement protecteur de l'alcool en utilisant cette fois-ci un éther silylé tel OTBS. Ainsi, lors de l'étape de formation du chlorosilane à partir du dérivé Si-TMOP en présence d'acide chlorhydrique les rendements ont été légèrement améliorés. L'étape de déprotection de la fonction alcool intervient là aussi après les réactions successives de substitution nucléophile et dans les mêmes conditions que précédemment. Le silatriyne **39** est enfin obtenu après oxydation et homologation (Schéma 172).

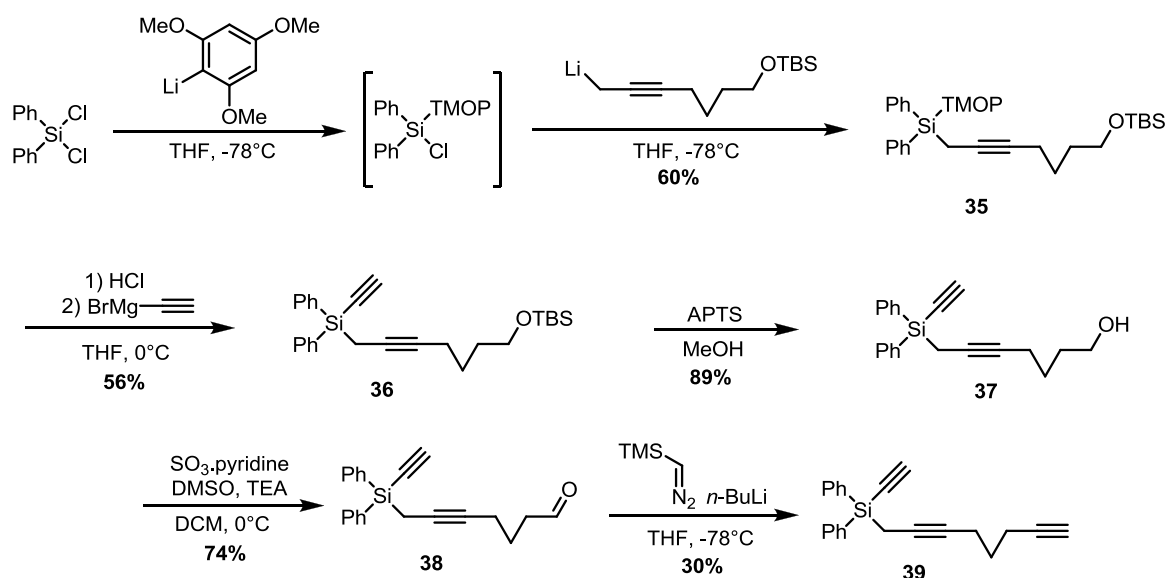


Schéma 172

Cette voie de synthèse s'avère donc efficace pour la préparation de silatriynes et permet la variation des substituants sur le silicium ou sur l'alcyne. Toutefois, cette synthèse a le défaut d'être linéaire. En effet, elle repose sur un intermédiaire commun, le dérivé



Si-TMOP, qui intervient assez tôt dans la séquence réactionnelle. A ce stade, chaque variation du substituant en position terminale de l'alcyne implique nécessairement de terminer par la séquence déprotection-oxydation-homologation. De façon à rendre notre synthèse de silatriynes plus élégante et plus pratique, nous avons donc envisagé de développer une synthèse plus divergente.

#### 4 Troisième synthèse : dichlorométhylsilane et TMOP optimisée

De manière à obtenir une synthèse divergente, il faudrait arriver à préparer le siladiyne **E**. Pour cela il faut être en mesure de réaliser une séquence déprotection-oxydation homologation sans dégrader la fonction Si-TMOP. Ce défi commence par la déprotection de l'alcool. Nous nous sommes donc employés à définir un groupement protecteur orthogonal au groupement TMOP (Schéma 173). Le groupement protecteur que nous cherchons doit donc pouvoir être clivé autrement qu'en conditions acides.

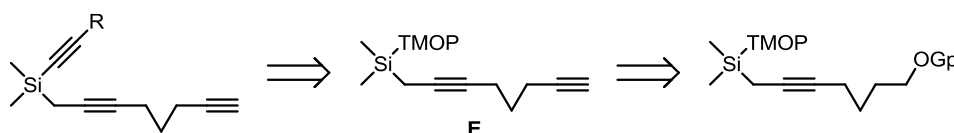


Schéma 173

Pour cela, nous avons envisagé de passer par le silane **40** possédant une fonction éther silylé qui a déjà été utilisée lors de la synthèse du diphenylsilatriyne. Bien que précédemment la déprotection de cet alcool ait lieu en milieu acide, celle-ci peut s'effectuer également en présence d'ions fluorure. Cette déprotection a donc été réalisée par action du TBAF. L'alcool attendu **41** est obtenu sans dégradation de la fonction Si-TMOP (Schéma 174). Il faut toutefois noter que la qualité de la solution de TBAF utilisée dans ce cas est importante pour le bon déroulement de cette étape.

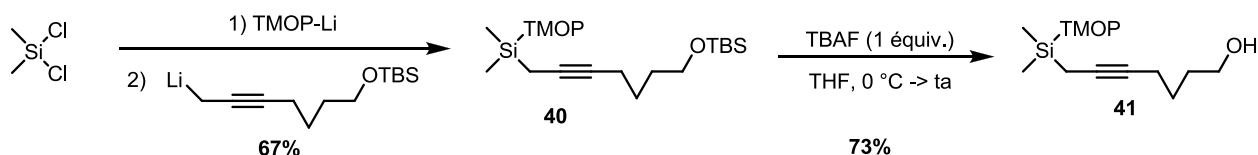
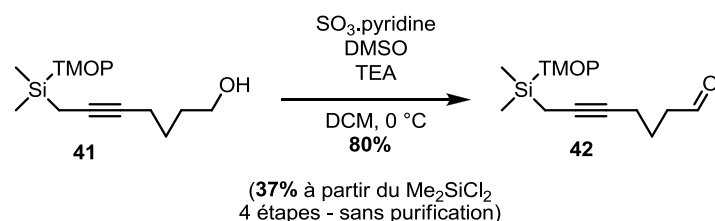


Schéma 174

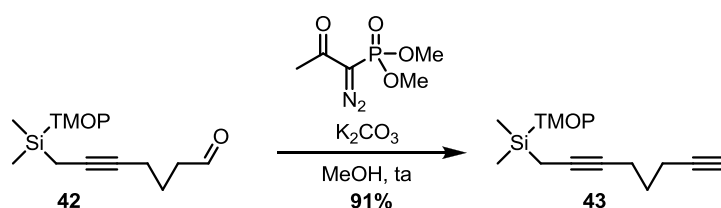
Pour oxyder l'alcool, nous avons gardé les conditions de Parikh-von Doering qui sont plus compatibles avec l'emploi de substrats sensibles aux conditions acides. De cette façon, nous avons pu obtenir l'aldéhyde **42** avec de bons rendements (80%). L'enchaînement des

quatre réactions sans purifications intermédiaire ne porte pas préjudice au rendement total (37% contre 39%) (Schéma 175).



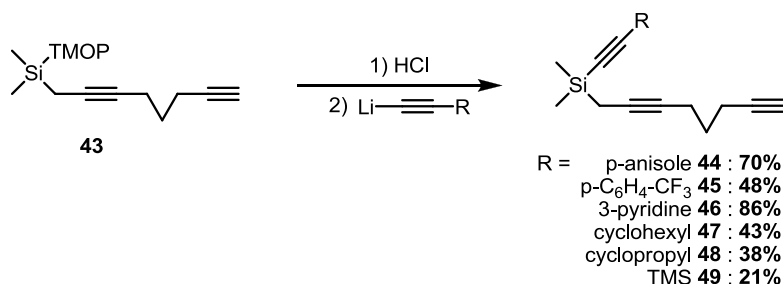
### Schéma 175

Dans les stratégies précédentes, la présence de la triple liaison sur le silicium n'était pas compatible avec l'utilisation des conditions d'homologation d'Ohira-Bestmann. Au contraire ici, le groupement TMOP nous permet d'employer ces conditions et donc d'installer la seconde triple liaison dans des conditions douces avec un excellent rendement de 91%. Il est à noter que le groupement TMOP s'avère très stable en présence d'alcoolate (Schéma 176).



### Schéma 176

Avec ce siladiyne **43** porteur du groupement TMOP, l'accès à toute une librairie de silatriynes différemment substitués sur l'alcyne lié au silicium est possible en une seule étape. Ainsi, des silanes polyinsaturés incorporant un motif aromatique enrichi (**44**) ou appauvri (**45**) en électrons, un hétérocycle (**46**), divers cycloalcanes (**47** et **48**), ou encore un groupement encombrant tel que le triméthylsilyle (**49**) ont pu être synthétisés (Schéma 177).



### Schéma 177

## 5 Conclusions

Dans le but d'accéder au squelette des 10-silastéroïdes par une cascade intramoléculaire cycloaddition/extension de cycle, nous avons dû synthétiser des organosilanes polyinsaturés. Ces composés sont soit des silatétraynes ou des silaènetriynes, substrats pour notre cascade, soit des silatriynes, ces derniers nous permettant d'étudier la première étape de cycloaddition de notre cascade. Pour cela, plusieurs synthèses ont été développées et améliorées.

La première synthèse a permis de préparer pour la première fois des silatétraynes susceptibles de conduire à des 10-silastéroïdes. Cette synthèse repose sur l'utilisation du diéthoxyméthylsilane. Elle consiste en une première réaction d'hydrosilylation, puis deux réactions de substitution nucléophile sur le silicium pour donner un organosilane tétra-fonctionnalisé. Ensuite, une série de transformations chimiques conduit au silatétrayne désiré. Cette synthèse présente l'avantage d'avoir des intermédiaires stables et isolables. Néanmoins la labilité modérée des groupements éthoxy limite les rendements ainsi que les variations possibles, sachant que des excès de réactifs sont nécessaires pour assurer de bonnes conversions.

Pour ces raisons une seconde synthèse a été développée. Dans cette synthèse, le substrat de départ est le dichlorométhylsilane. Là aussi les trois premières réactions sont une hydrosilylation puis deux substitutions nucléophiles. Le point important de cette synthèse est l'utilisation du groupement TMOP, introduit lors de la première substitution nucléophile. L'encombrement de celui-ci permet d'obtenir une mono-substitution parfaitement contrôlée. Le groupement est ensuite clivé de façon à introduire le dernier substituant par substitution nucléophile. Bien que cette seconde voie de synthèse nécessite des étapes supplémentaires de protection/déprotection, la plus grande réactivité des chlorosilanes rend cette synthèse plus efficace que la précédente. Elle a pu être étendue à d'autres dichlorosilanes pour la préparation de divers silatriynes qui seront utilisés par la suite lors de l'étude de l'étape de cycloaddition permettant la formation de benzosilacyclobutènes.

La dernière synthèse consiste en l'optimisation de la séquence réactionnelle amenant de l'organosilane polyfonctionnalisé Si-TMOP au silatriyne final. Pour cela, la nature du groupement protecteur de l'alcool a été modifiée, rendant sa déprotection orthogonale à celle du groupement TMOP. De cette façon, il est possible d'accéder à des silanes polyinsaturés possédant le groupement TMOP, précurseurs d'une famille de silatriynes. Ainsi, selon une

séquence en un seul pot, ces silanes peuvent conduire à plusieurs substrats de manière divergente et avec de bons résultats.

Une optimisation de cette synthèse consisterait à l'utilisation du groupement DMOP (2,6-diméthoxyphényle) à la place du TMOP. La sensibilité de ce dernier aux acides s'est révélée, au cours des séries de transformations chimiques, comme un point à améliorer.

Avec en mains ces silanes polyinsaturés, il est donc possible d'envisager la cascade cycloaddition/extension de cycle permettant d'accéder au squelette de 10-silastéroïde. Mais afin de faciliter le développement de celle-ci, l'étude de la première étape clé, soit la formation de benzosilacyclobutène par cycloaddition [2+2+2], est nécessaire.

L'optimisation de cette première étape nous permettrait ainsi de définir un système catalytique permettant la synthèse efficace des intermédiaires benzosilacyclobutènes et dans des conditions plutôt douces. Dans le meilleur des cas, ce même système catalytique pourrait également être utilisé pour réaliser la réaction d'extension de cycle finale et cela de manière hautement sélective. Cette étape serait d'abord étudiée à partir de l'intermédiaire benzosilacyclobutène puis en fonction des résultats obtenus, une cascade [2+2+2]/extension pourra être envisagée.



# Chapitre IV



# Accès aux benzosilacyclobutènes par cycloaddition

## [2+2+2]

### 1 Stratégie

Ayant en mains différents précurseurs du type silatriyne, nous avons donc dans un premier temps voulu étudier et optimiser la première étape de notre cascade, à savoir la réaction de cycloaddition [2+2+2]. Cette étude préliminaire aura deux avantages. Le premier sera, en optimisant cette étape de cycloaddition, de maximiser les rendements de la cascade réactionnelle. Le second sera de développer une nouvelle méthode de synthèse de benzosilacyclobutènes. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique (cf. II.1.B), une seule voie de synthèse de benzosilacyclobutènes est décrite dans la littérature, dans des conditions de type Barbier conduisant à des rendements modérés. De plus, celle-ci permet peu de variation sur les substrats, et en particulier sur le noyau aromatique. Or comme nous le verrons un peu plus loin (cf. IV.1.A et IV.1.B) la réaction de cycloaddition [2+2+2] est un des outils les plus performants pour obtenir des composés aromatiques polysubstitués. Pour l'instant, notre approche repose sur un substrat modèle simple où seule une position du noyau aromatique est substituée de façon à se rapprocher le plus possible à l'avenir du squelette de 10-silastéroïdes. De plus, en réalisant notre étude d'optimisation de cette première étape de cycloaddition avec un précurseur peu fonctionnalisé, nous augmentons très certainement nos chances de définir rapidement un ou des systèmes catalytiques efficaces et dans le meilleur des cas, dans des conditions douces (Schéma 178).

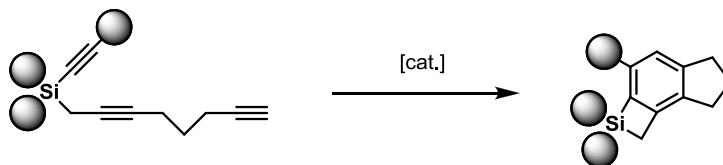


Schéma 178

En effet, nous avons pu voir précédemment que les benzosilacyclobutènes étaient particulièrement réactifs vis-à-vis des métaux de transition en subissant très rapidement une réaction d'addition oxydante du métal (cf. II.1.B). A titre d'exemple, lors de travaux précédents au sein de l'équipe, la cycloaddition du silatriyne A catalysée par le complexe



$\text{CpCo}(\text{CO})_2$  ne conduit pas au benzosilacyclobutène désiré **B**. Bien que celui-ci soit formé au cours de la réaction, le benzosilacyclobutène subit l'addition oxydante du catalyseur (**C**) et conduit à la réaction d'extension de cycle intermoléculaire avec une autre molécule du réactif de départ (Schéma 179). A l'issue de cette cascade inattendue, le produit dimérique **D** est isolé avec un rendement de 41%.

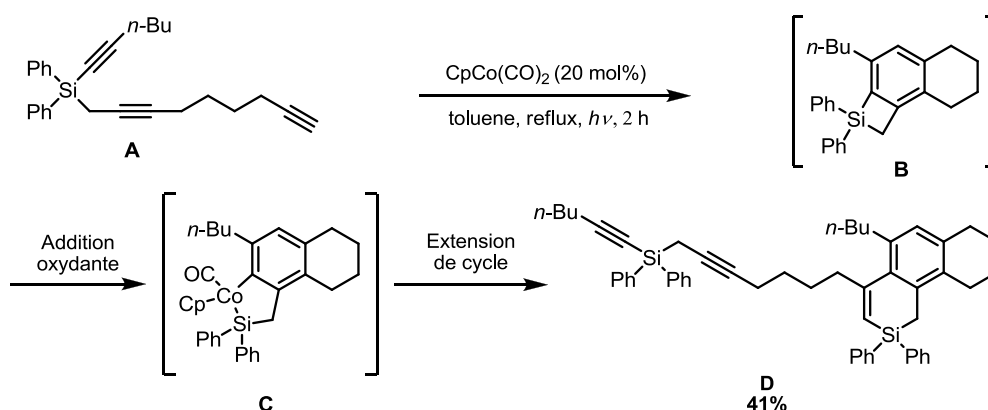


Schéma 179

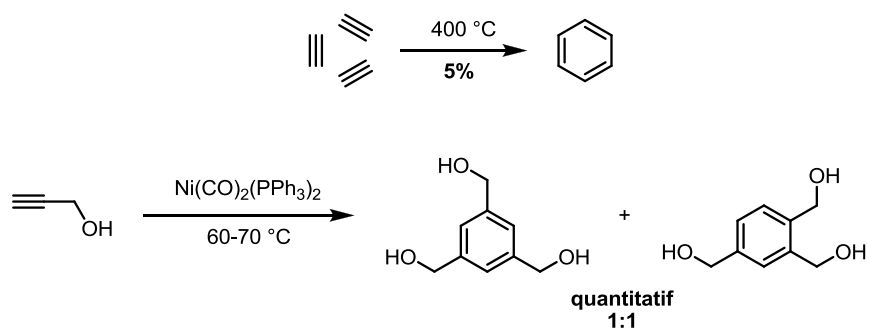
Ainsi, si nous souhaitons pouvoir isoler et caractériser nos intermédiaires benzosilacyclobutènes, formés eux aussi *via* une catalyse par un métal de transition, nous devons développer des conditions douces de catalyse de façon à minimiser l'extrême réactivité de ces intermédiaires. Cette réactivité sera par contre exploitée dans un second temps dans le cadre de l'étude de la seconde étape de notre cascade, soit la réaction d'extension de cycle.

### A Historique et champ d'application de la cycloaddition [2+2+2]

Avant de parler des méthodes de cycloaddition [2+2+2] actuelles, il est nécessaire de rappeler deux noms (et donc deux dates) importants dans l'histoire de cette réaction. Tout d'abord celui de Berthelot qui en 1866 réalisa la première cycloaddition [2+2+2] en chauffant l'acétylène à 400 °C pour obtenir le benzène avec un rendement de 5%.<sup>200</sup> Ce n'est qu'en 1948 avec Reppe que cette réaction a été réhabilitée en utilisant cette fois un catalyseur de nickel. Grâce à cela, Reppe a pu à la fois s'affranchir du chauffage soutenu, en réalisant la réaction à 70°C, mais aussi améliorer significativement les rendements (Schéma 180).<sup>201</sup>

<sup>200</sup> M. Berthelot, C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1866**, 62, 905.

<sup>201</sup> Reppe, W. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1948**, 560, 104-116.



**Schéma 180**

Suite à cette découverte importante de Reppe, la cycloaddition [2+2+2] a été largement développée et l'est toujours. Ainsi différents métaux ont été utilisés pour catalyser cette réaction (Co, Rh, Pd, Ni, Ru, Ir, Ti..) et énormément de revues et chapitres de livre ont été écrits à ce sujet.<sup>202</sup>

Dans cette partie nous relaterons rapidement les applications de cette réaction de cycloaddition [2+2+2], les différents mécanismes possibles et nous nous intéresserons plus particulièrement aux méthodes impliquant des conditions douces (températures, irradiations, charges catalytiques,...) plus en adéquation avec le projet que nous souhaitons développer.

Depuis sa découverte, cette réaction a pu montrer qu'elle était un outil très performant dans la synthèse de noyaux benzéniques polyfonctionnalisés. D'autant plus qu'en réalisant cette réaction de façon bimoléculaire ou intramoléculaire, il est possible d'atteindre des structures polycycliques complexes (Schéma 181).

<sup>202</sup> Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **2004**; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430-3444 ; Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307-2327.

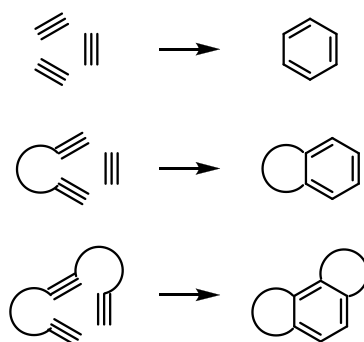


Schéma 181

En utilisant comme troisième partenaire insaturé des doubles liaisons ou des allènes, il est possible d'obtenir des cyclohexadiènes. Dans ce cas particulier, un centre stéréogène peut être formé. Le développement de versions asymétriques de cette réaction (utilisation de ligands chiraux) permet donc d'accéder à des composés énantioenrichis (Schéma 182).

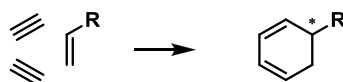


Schéma 182

Enfin, une autre extension de cette réaction a été d'utiliser d'autres partenaires insaturés, comme les nitriles, cétones ou autres, pour conduire cette fois à la formation d'hétérocycles dont la place en industrie pharmaceutique n'est plus à souligner (Schéma 183).

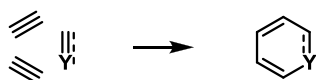


Schéma 183

## B Mécanisme

Nous verrons par la suite que l'un des catalyseurs qui a été le plus utilisé en cycloaddition [2+2+2] fait partie de la famille des complexes de cobalt(I) de type  $\text{CpCoL}_2$ ,<sup>203</sup> où L est le plus souvent un CO, une phosphine ou un alcène. Cette popularité a valu à cette famille de catalyseurs, les premières études mécanistiques approfondies. Ainsi Albright utilisa le complexe modèle  $\text{CpCo}(\text{PH}_3)_2$  dans des études théoriques de manière à élucider le mécanisme de cette réaction cobalta-catalysée. Tout d'abord les échanges successifs des deux ligands donnent le complexe **A**, qui va réaliser la cyclisation oxydante des deux alcynes et

<sup>203</sup>  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  : Vollhardt, K. P. C.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996-4998;  $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  : Jonas, K.; Deffense, E.; Habermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed. n Engl.* **1983**, *22*, 716-717;  $\text{CpCo}(\text{CO})(\text{dmfu})$  : Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810-1813.

conduire au complexe cobaltacyclopentadiénique **B**. Ensuite, le troisième alcyne se coordine au métal soit de manière parallèle à la liaison simple carbone-carbone du métallacycle (**C**), soit de manière orthogonale à celle-ci (**C'**). Cependant ni le complexe **C**, ni le complexe **D** obtenu après insertion n'ont pu être localisés sur la surface de potentiel, le passage de **B** à **F** se faisant directement. Le complexe **C'** a bien été localisé mais n'est pas cohérent avec le passage par l'intermédiaire triénique **E** après insertion. Il semblait que **C'** se réarrange en **C**, conduisant directement à **F**. Celui-ci échangerait le ligand bidenté avec deux alcynes, libérant ainsi le benzène tout en régénérant l'espèce catalytique active (Schéma 184).<sup>204</sup>

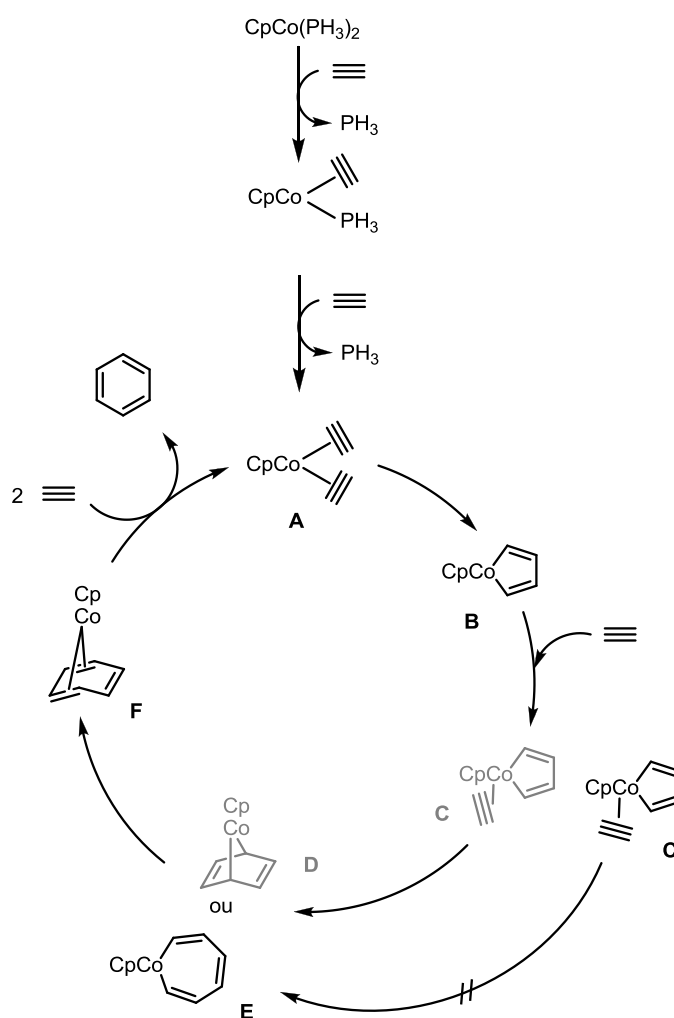


Schéma 184

Toutefois, le mécanisme d'Albright ne prend pas en compte les changements d'état de spin des intermédiaires. Un autre mécanisme a donc été proposé par notre équipe. Le début du mécanisme est identique à celui proposé par Albright, avec les échanges successifs des deux

<sup>204</sup> Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6055-6067.

ligands L par mécanisme  $S_N1$  (**A**), puis la cyclisation oxydante en **B**. Ensuite le mécanisme diverge de celui d'Albright. Le complexe **B** relaxe dans son état triplet  $^3[B]$ . A ce stade de la réaction, deux mécanismes sont possibles en fonction des conditions de la réaction. Avec des ligands (trialkylphosphine, monoxyde de carbone) ou un solvant  $\sigma$ -donneur (THF), la molécule  $\sigma$ -donneuse se coordine au cobalt donnant le complexe **H**. L'alcyne va ensuite réagir avec celui-ci *via* une cycloaddition [4+2] intermoléculaire et conduire au complexe **I**. Un changement de spin permet de libérer le benzène et de former le complexe **J** (Schéma 185). Ce dernier, en présence d'alcyne, redonne l'espèce active. En l'absence d'espèces  $\sigma$ -donneuse (ligand ou solvant), le complexe  $^3[B]$  va coordiner un alcyne pour conduire à l'intermédiaire **C**. Une cycloaddition [4+2] intermoléculaire donne le complexe **F**. La relaxation en son état triplet  $^3[F]$ , puis la dissociation de ce dernier donne le complexe **G**. Celui-ci n'a plus qu'à coordonner deux alcynes pour reformer l'espèce active **A**.<sup>205</sup>

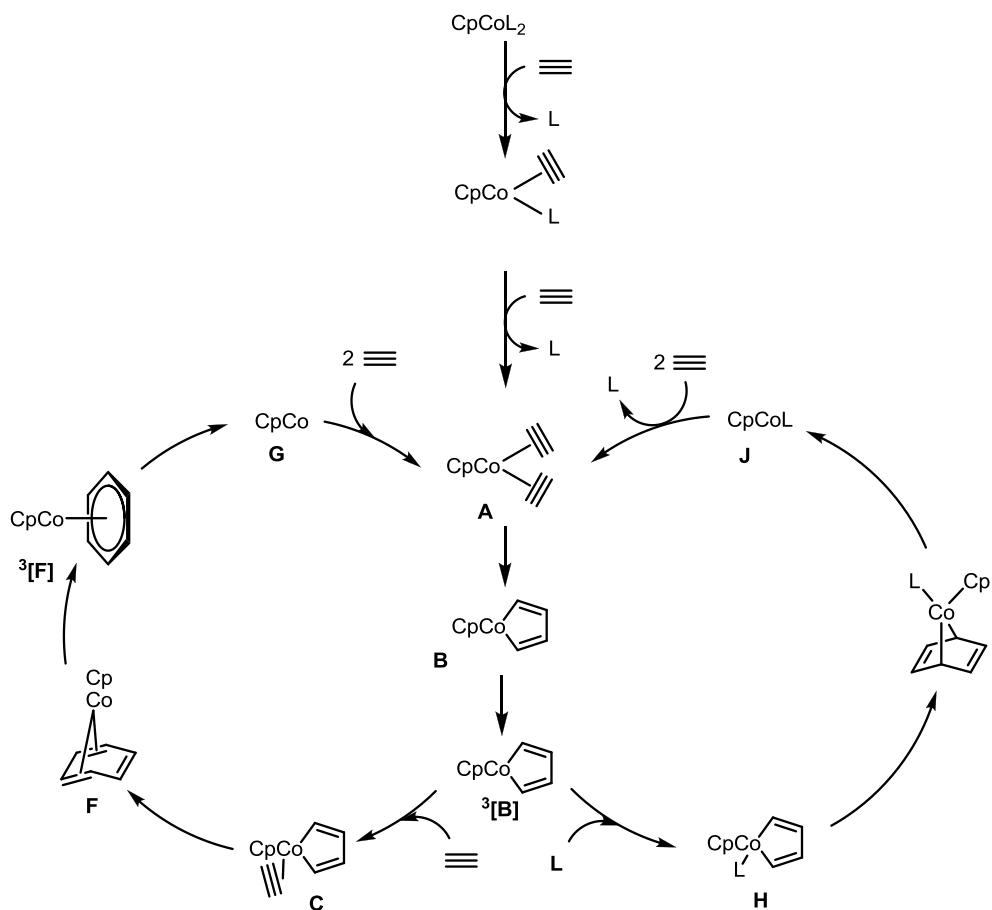


Schéma 185

<sup>205</sup> Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871.

Les changements de spin du complexe CpCo(CO) (intermédiaire lors de l'échange de ligand initial) ont récemment été observés<sup>206</sup> et leur importance vis-à-vis de la coordination d'alcyne ou d'alcène a été démontrée.<sup>207</sup> Dans le cas de la réaction de cycloaddition d'un diène avec un nitrile, l'utilisation du chauffage par micro-ondes augmente la durée de vie des états triplet et ainsi les rendements.<sup>208</sup> En fonction des alcyne et des ligands utilisés, les intermédiaires **C**,<sup>209</sup> **F**,<sup>210</sup>  $^3[\mathbf{F}]$ <sup>211</sup>, et **H**<sup>212</sup> ont pu être isolés et caractérisés.

### C Les catalyseurs usuels

Dans cette partie, nous présenterons les catalyseurs communément utilisés en cycloaddition [2+2+2]. Ces catalyseurs sont généralement faciles d'accès ou le plus souvent commerciaux, et peuvent réagir sans additifs (réducteur, ligands additionnels ...). Par contre, ils nécessitent souvent une activation externe (température élevée, irradiation, ou autre), notamment dans le cas du cobalt.

#### 1) Les catalyseurs au cobalt

Comme nous l'avons vu précédemment, les catalyseurs de type CpCoL<sub>2</sub> ont été très utilisés en cycloaddition [2+2+2] et plus particulièrement CpCo(CO)<sub>2</sub>, qui a l'avantage d'être commercial et peu onéreux. Ainsi, une myriade d'applications de ce catalyseur peut être trouvée dans la littérature, que ce soit pour la synthèse totale ou la formation de composés polycycliques.<sup>213</sup> Dans ce domaine, Vollhardt s'est particulièrement illustré et ses travaux font office de références.<sup>214</sup> Avec le même esprit, au laboratoire, nous avons utilisé ce même

<sup>206</sup> Lomont, J. P.; Nguyen, S. C.; Schlegel, J. P.; Zoerb, M. C.; Hill, A. D.; Harris, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3120-3126.

<sup>207</sup> Lomont, J. P.; Nguyen, S. C.; Zoerb, M. C.; Hill, A. D.; Schlegel, J. P.; Harris, C. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 3582-3587.

<sup>208</sup> Rodriguez, A. M.; Cebrián, C.; Prieto, P.; García, J. I.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6217-6224.

<sup>209</sup> Diercks, R.; Eaton, B. E.; Gürtzgen, S.; Jalisatgi, S.; Matzger, A. J.; Radde, R. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247-8248.

<sup>210</sup> Kölle, U.; Fuss, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 116-128.

<sup>211</sup> Jonas, K.; Deffense, E.; Habermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1983**, *22*, 716-717.

<sup>212</sup> McDonnell Bushnell, L. P.; Evitt, E. R.; Bergman, R. G. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *157*, 445-456.

<sup>213</sup> Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8.

<sup>214</sup> Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. In English* **1984**, *23*, 539-556.

catalyseur pour développer une approche au squelette des taxanes selon une séquence [2+2+2]/[4+2] (Schéma 186).<sup>215</sup>

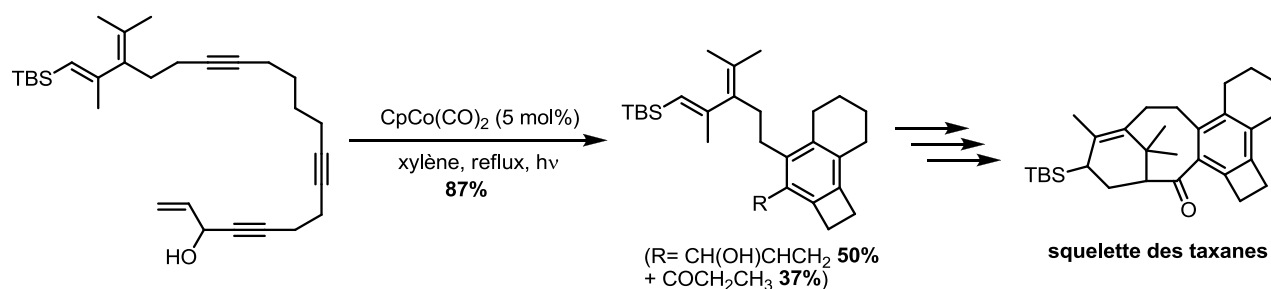


Schéma 186

Toutefois, ce catalyseur nécessite en général de travailler à des températures supérieures à 110°C et/ou une irradiation afin de promouvoir le départ du premier ligand CO.

## 2) Les catalyseurs au rhodium

Un autre catalyseur communément utilisé (concurrent de toujours du cobalt) est le catalyseur de Wilkinson  $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ , utilisé pour la première fois en cycloaddition [2+2+2] par Grigg.<sup>216</sup> Tout comme le cobalt, énormément d'exemples d'utilisation du catalyseur de Wilkinson existent dans la littérature, que ce soit pour la synthèse de noyaux benzéniques,<sup>217</sup> de pyridines<sup>218</sup> ou en synthèse d'analogue de produit naturels.<sup>219</sup> Par exemple, pour sa synthèse de la Viridine, Sorensen a utilisé celui-ci pour former les cycles C et D, ainsi qu'un cycle à quatre chaînons qui deviendra par la suite le cycle B du composé final (Schéma 187).<sup>220</sup>

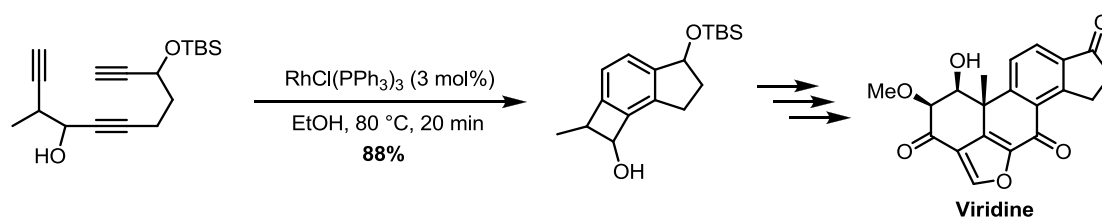


Schéma 187

<sup>215</sup> Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1027-1029.

<sup>216</sup> Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1357-1364.

<sup>217</sup> Shibata, Y.; Tanaka, K. *Synthesis* **2012**, 44, 323-350.

<sup>218</sup> Garcia, L.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Parella, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 3407-3415.

<sup>219</sup> Bugaut, X.; Guinchard, X.; Roulland, E. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8190-8198.

<sup>220</sup> Anderson, E. A.; Alexanian, E. J.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1998-2001.

Le mécanisme *via* la catalyse au rhodium a été déterminé par DFT par Sola, en réalisant les calculs avec les ligands triphénylphosphine. L'échange de deux ligands phosphine par deux alcynes donne le complexe **B** qui va réaliser la cyclisation oxydante en **C**. Celle-ci est l'étape cinétiquement déterminante. Après la coordination d'un ligand phosphine (**D**) puis du troisième alcyne (**E**), une cycloaddition [4+2] intermoléculaire conduit au rhodanorbornadiène **F**. Dans celui-ci, le rhodium est coordonné selon un mode  $\eta^4$ . Le passage de la coordination  $\eta^4$  à  $\eta^1$  (**F** à **G**) est dirigé par la réaromatisation du cycle. L'état de transition de ce glissement n'a pas pu être trouvé mais la barrière énergétique est estimée à 5 kcal/mol. L'échange du benzène par un ligand phosphine régénère l'espèce catalytique active (Schéma 188). Une voie est également possible pour passer de **C** à **G**, mais celle-ci n'a pas été trouvée lorsque les calculs ont été réalisés avec le catalyseur modèle  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ .<sup>221</sup>

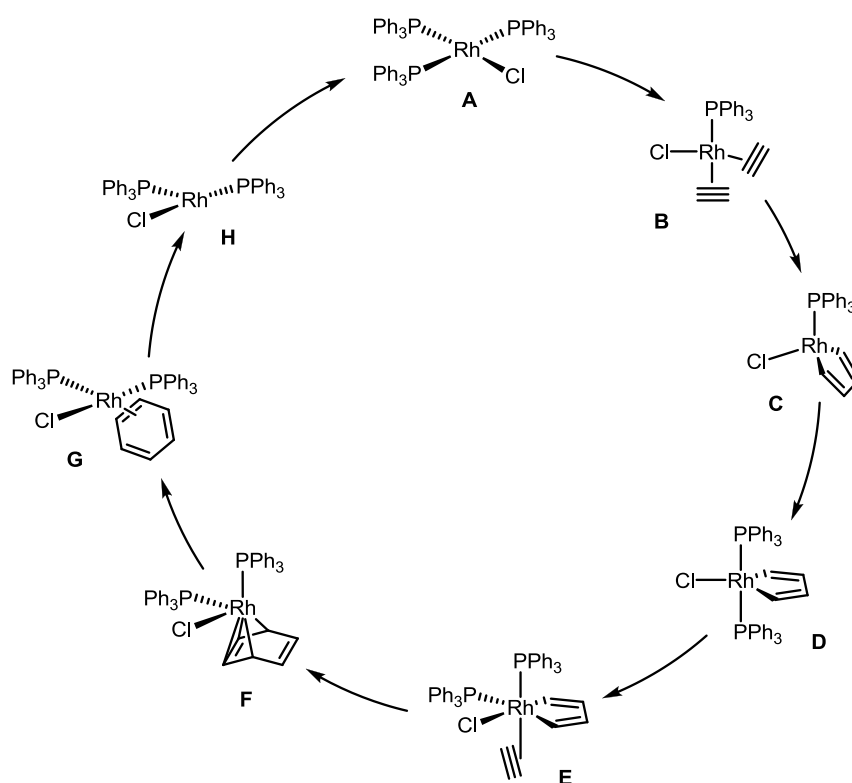


Schéma 188

L'étude empirique du mécanisme faite par Jutand concorde avec les calculs lorsqu'un diyne encombré stériquement est utilisé : la formation de l'intermédiaire **C** est la réaction

<sup>221</sup> Dachs, A.; Osuna, S. I.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2010**, 29, 562-569.



cinétiquement déterminante. Cependant, ses résultats dans le cas d'un diyne moins encombré indiquent le passage de **C** à **H** comme la réaction cinétiquement déterminante.<sup>222</sup>

### 3) Les catalyseurs au palladium

Le palladium quant à lui est principalement utilisé pour les cycloadditions faisant intervenir un partenaire benzyne. Cela a été le cas pour la synthèse des Tawainines C et E par Sato et Mori. La cycloaddition a permis de former le squelette tétracyclique (Schéma 189).<sup>223</sup>

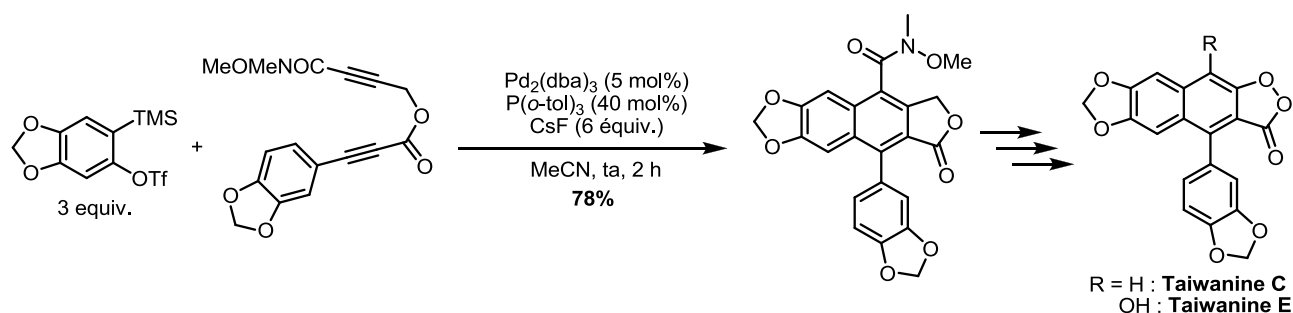


Schéma 189

Avec le palladium, l'utilisation d'insaturations différentes du benzyne nécessite souvent d'augmenter la température et cela même avec des alcynes activés comme le DMAD (Schéma 190).<sup>224</sup>

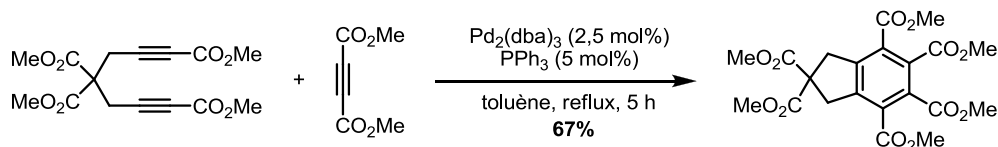


Schéma 190

Cette brève description de l'utilisation de catalyseurs usuels permet d'illustrer quelques points importants de la cycloaddition [2+2+2]. Les métaux les plus performants sont le cobalt et le rhodium, le palladium quant à lui est cantonné aux cycloadditions [2+2+2] impliquant des arynes, à cause de sa faible aptitude à réaliser la cycloaddition de trois alcynes. L'autre point important concerne les conditions nécessaires à la cycloaddition en présence de ces catalyseurs. Bien que le catalyseur de Wilkinson puisse faire la réaction de cycloaddition [2+2+2] d'alcynes à température ambiante (exemple dans le chapitre suivant), il arrive

<sup>222</sup> Dachs, A.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Jutand, A. *Organometallics* **2009**, 28, 6036-6043.

<sup>223</sup> Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2436-2440.

<sup>224</sup> Yamamoto, Y.; Nagata, A.; Itoh, K. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 5035-5038.

fréquemment qu'une activation thermique soit nécessaire à la réaction (formation de l'espèce active). Ainsi, dans la synthèse de la Viridine (cf. Schéma 187) la formation par cycloaddition d'un motif assez proche de celui que nous cherchons à obtenir nécessite de travailler à une température de 80 °C ce qui pourrait se révéler risqué dans notre cas. Le besoin d'activation est encore plus flagrant avec le  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  puisque son utilisation nécessite la plupart du temps à la fois une activation thermique et par irradiation. Pour éviter la contrainte de l'activation et ainsi faire la réaction de cycloaddition [2+2+2] dans des conditions plus douces, des catalyseurs plus performants ont été développés. De cette façon, la cycloaddition peut aussi être étendue à des réactifs ou produits plus sensibles.

## D Systèmes catalytiques efficaces dans des conditions douces

### 1) Catalyseurs au cobalt

Le complexe de cobalt  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  étant l'un des principaux catalyseurs pour la réaction de cycloaddition [2+2+2], des modifications ont été apportées à ce catalyseur afin d'augmenter sa réactivité et pouvoir réaliser la réaction dans des conditions plus douces (sans activation thermique ou par irradiation). Pour cela, le catalyseur  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  a vu ses ligands L carbonyles substitués par des ligands plus labiles. C'est ainsi que  $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ , aussi appelé catalyseur de Jonas,<sup>225</sup> est devenu le principal catalyseur au cobalt pour la cycloaddition à basse température, comme lors de la synthèse d'angucyclinone par Groth (Schéma 191).<sup>226</sup>

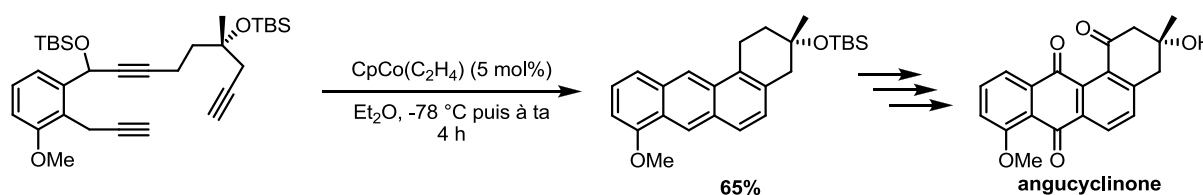


Schéma 191

Néanmoins, le complexe  $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  a le désavantage de présenter une synthèse difficile due à sa très grande sensibilité à l'oxygène, ce qui limite son utilisation de manière courante. Pour éviter ces problèmes, d'autres complexes de type  $\text{CpCoL}_2$  ont été préparés avec des ligands labiles de type éthylenique dans le but de conserver une grande réactivité associée à une plus grande stabilité (Schéma 192). De cette façon, les catalyseurs  $\eta^5$ -cyclopentadienyl-bis-( $\eta^2$ -triméthylvinylsilane)cobalt(I) (catalyseur A) et  $\eta^5$ -cyclopentadienyl-

<sup>225</sup> Jonas, K.; Deffense, E.; Habermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1983**, 22, 716-717.

<sup>226</sup> Kalogerakis, A.; Groth, U. *Org. Lett.* **2003**, 5, 843-844.

( $\eta^4$ -hexa-1,5-diène)cobalt(I) (catalyseur B) ont montré leur efficacité en cycloaddition [2+2+2] à température ambiante ou avec une légère activation thermique (Schéma 198).<sup>227</sup>

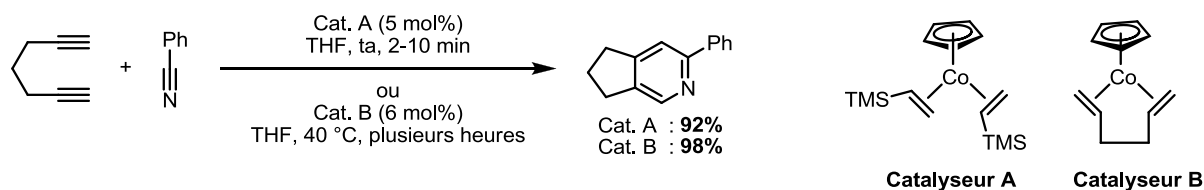


Schéma 192

Dans le même contexte Butenschon a développé un complexe de cobalt(I) possédant un ligand cyclopentadiényle substitué par une chaîne alkylphosphine. Ce complexe peut réaliser la cyclotrimérisation de divers alcynes vrais dans un mélange eau-éthanol à température ambiante (Schéma 193).<sup>228</sup>

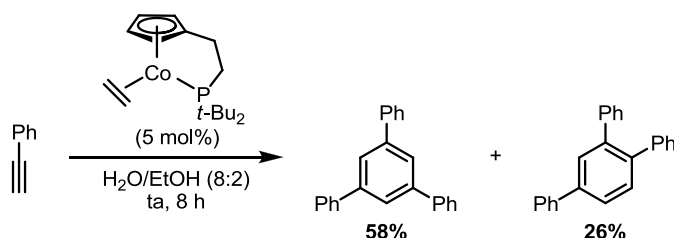


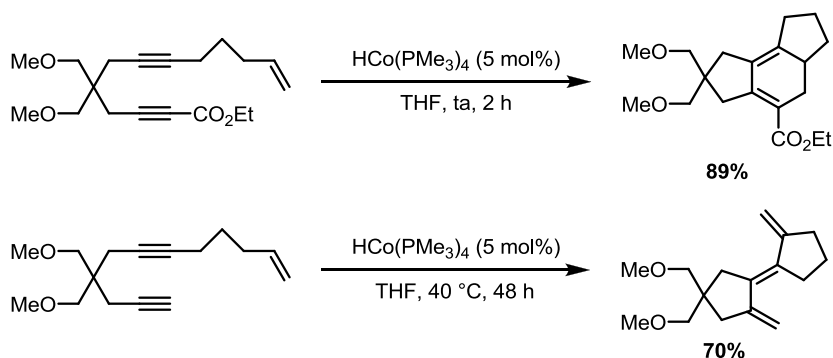
Schéma 193

Récemment, un autre type de complexe de cobalt(I) a été développé par notre équipe. Ce complexe de cobalt ne porte pas de ligand cyclopentadiényle mais se trouve sous la forme d'un hydruure de cobalt associé à des ligands  $\sigma$ -donneurs. En présence de triynes ou d'enediynes la cycloaddition a lieu à température ambiante avec de bons rendements. Etonnamment, lorsque le groupement présent sur l'alcyne n'est pas un ester, la réaction conduit à la formation de composés triéniques (Schéma 194).<sup>229</sup>

<sup>227</sup> Hapke, M.; Weding, N.; Spannenberg, A. *Organometallics* **2010**, 29, 4298-4304.

<sup>228</sup> Yong, L.; Butenschon, H. *Chem. Comm.* **2002**, 2852-2853.

<sup>229</sup> Ventre, S.; Simon, C.; Rekhroukh, F.; Malacria, M.; Amatore, M.; Aubert, C.; Petit, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5830-5835.



**Schéma 194**

Via une catalyse au cobalt classique, le mécanisme de la réaction de cycloaddition [2+2+2] de deux alcynes avec un alcène est légèrement différent de celui de la cycloaddition de trois alcynes. Le mécanisme est similaire jusqu'à la formation de l'intermédiaire **C**. Contrairement à l'alcyne, l'alcène ne va pas réaliser de cycloaddition [4+2] avec le cobaltacyclopentadiène. L'alcène va faire une insertion migratrice dans le métallacycle et donner le cobaltacycloheptadiène **D**. Celui-ci va relaxer dans son état triplet  $^3[\mathbf{D}]$  puis réaliser une élimination réductrice pour conduire à l'intermédiaire  $^3[\mathbf{E}]$ . Ce dernier va coordonner la seconde insaturation du cycle (**F**) jusqu'à ce qu'un échange de ligand final libère le cyclohexadiène et régénère l'espèce active **A** (Schéma 195).<sup>230</sup>

<sup>230</sup> Gandon, V.; Agenet, N.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8509-8520.

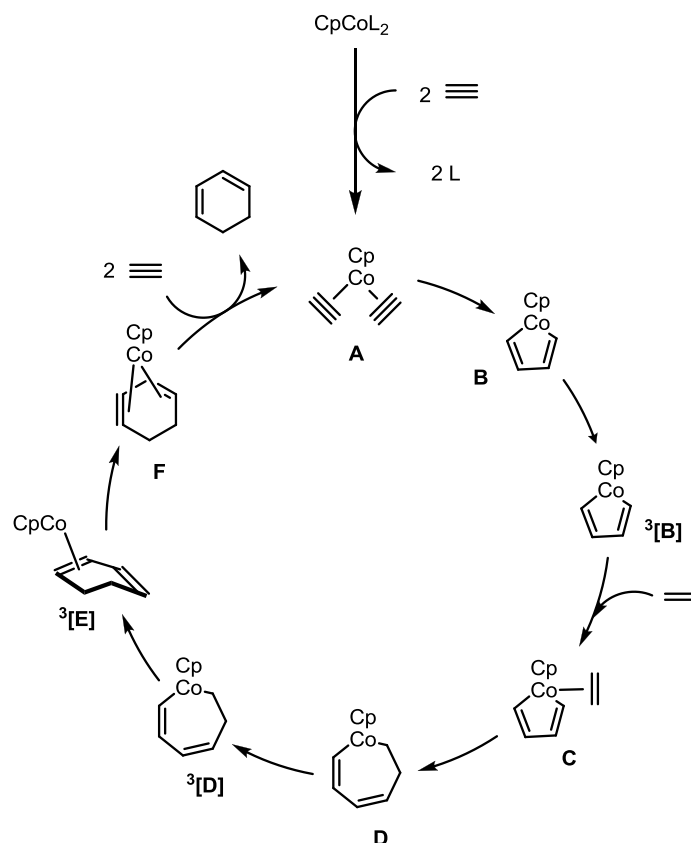


Schéma 195

Dans le cas de notre hydrure de cobalt, la nature de la substitution de l'alcyne terminal influence grandement le chemin réactionnel au niveau du cobaltacycloheptadiène. Lorsque le substituant est un ester, celui-ci se coordine au cobalt ce qui inhiberait l'élimination d'hydrogène en  $\beta$ . Cela conduirait donc à l'élimination réductrice vers le cyclohexadiène. En l'absence de l'ester sur l'alcyne, une liaison agostique se formerait entre le cobalt et l'hydrogène en  $\beta$  ayant pour conséquence la  $\beta$ -H élimination. Une élimination réductrice régènerait l'espèce catalytique et donnerait un composé triénique qui s'isomériserait en présence de cobalt pour conduire au produit finalement isolé (Schéma 196).

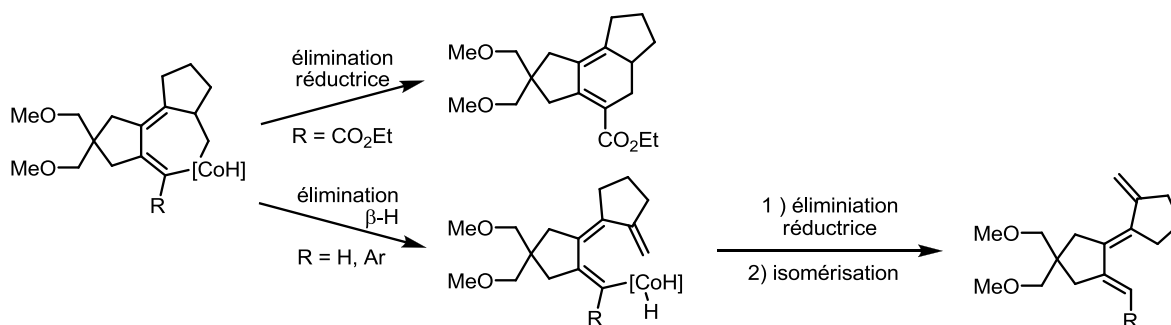


Schéma 196

Une autre méthode permettant de réaliser des cycloadditions [2+2+2] au cobalt dans des conditions douces est la réduction *in situ* de sels de cobalt(III). Au laboratoire, cette méthode alternative avait permis de faire la réaction de cycloaddition intramoléculaire de triyne à température ambiante (Schéma 197).<sup>231</sup>

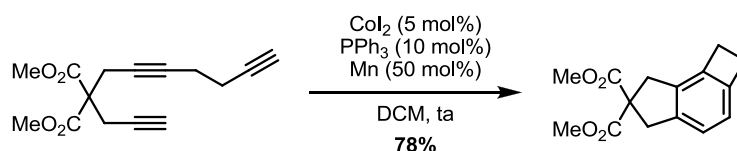


Schéma 197

Cette voie a aussi été étudiée par Hilt qui utilisa un ligand disulfure. Dans ces conditions, la régiosélectivité de la réaction de cyclotrimérisation du phénylacétylène dépend grandement du solvant de la réaction (Schéma 198).<sup>232</sup>

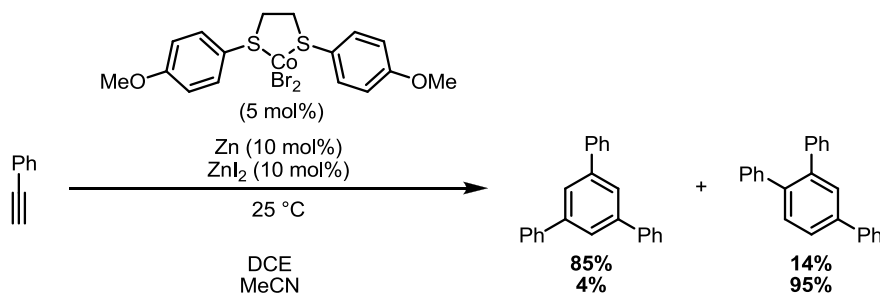


Schéma 198

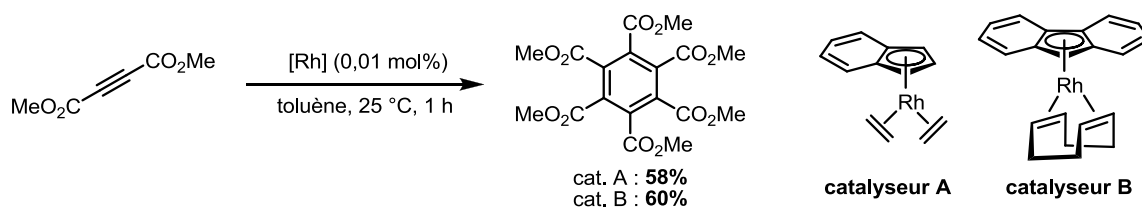
## 2) Catalyseurs au rhodium

Le rhodium étant dans la même colonne que le cobalt, des complexes analogues au  $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  ont été préparés. Parmi ceux-là, les complexes  $\text{InRh}(\text{COD})$  et  $\text{InRh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  (In : indane) se sont montrés les plus efficaces à température ambiante avec de très faibles charges catalytiques (Schéma 199). Toutefois une activation thermique est nécessaire lorsque les alcynes ne sont pas activés.<sup>233</sup>

<sup>231</sup> Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 64-67.

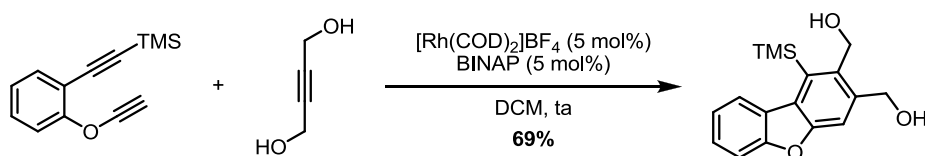
<sup>232</sup> Hilt, G.; Hengst, C.; Hess, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 2293-2297.

<sup>233</sup> Borrini, A.; Diviersi, P.; Ingrosso, G.; Lucherini, A.; Serra, G. *J. Mol. Cat.* **1985**, 30, 181-195.



**Schéma 199**

Le catalyseur de Wilkinson que nous avons vu précédemment est lui aussi capable de réaliser des cycloadditions [2+2+2] à température ambiante.<sup>234</sup> Cependant, depuis quelques années une nouvelle famille de catalyseur au rhodium s'est révélée plus efficace. Ainsi, en développant la chimie des complexes de rhodium cationique, Tanaka a permis un essor fulgurant de la catalyse au rhodium en cycloaddition [2+2+2] (Schéma 200).<sup>235</sup>



**Schéma 200**

Il a démontré la grande robustesse de ce système en cycloaddition [2+2+2] en l'appliquant à différents partenaires insaturés.<sup>236</sup> Ainsi, il a réussi à obtenir des cyclohexadiènes en faisant réagir deux alcynes avec une double liaison,<sup>237</sup> des dihydropyranes par réaction d'une double liaison avec un alcyne et une cétone.<sup>238</sup> Cette catalyse peut aussi être appliquée à la synthèse de systèmes plus complexes comme les paracyclophanes<sup>239</sup> ou les hélicènes.<sup>240</sup> Un atout majeur de ces complexes de rhodium cationique est aussi la facile introduction de ligands chiraux sur le métal, ce qui a permis à Tanaka de développer des versions asymétriques de ses réactions représentant ainsi des méthodes d'accès facile à des motifs à chiralité centrée,<sup>241</sup> axiale,<sup>242</sup> planaire<sup>243</sup> ou encore hélicoïdale (Schéma 201).<sup>244</sup>

<sup>234</sup> B. T. C. Alayrac, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281–3284.

<sup>235</sup> Komine, Y.; Kamisawa, A.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2361-2364.

<sup>236</sup> Tanaka, K. *Synlett* **2007**, 2007, 1977-1993.

<sup>237</sup> Hara, J.; Ishida, M.; Kobayashi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2956-2959.

<sup>238</sup> Tanaka, K.; Otake, Y.; Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1312-1316.

<sup>239</sup> Araki, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5617-5621.

<sup>240</sup> Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470

<sup>241</sup> Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1295-1298.

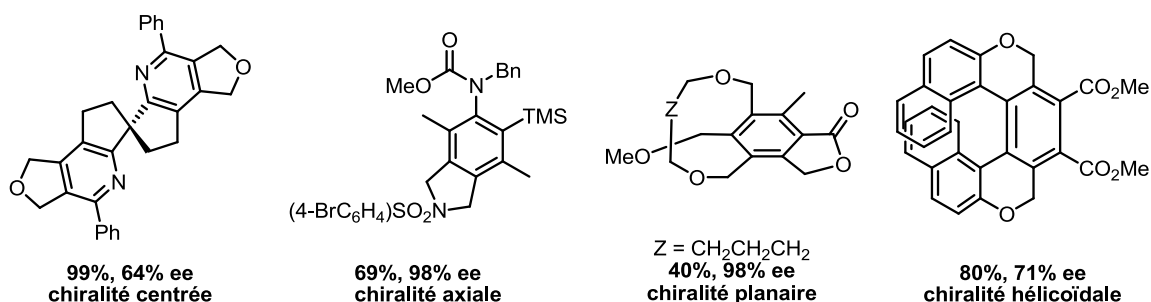


Schéma 201

Au laboratoire, nous avons pu, grâce à ce type de systèmes, développer une approche énantiosélective à des 1,2-dihydropyridines en effectuant la première cycloaddition [2+2+2] énantiosélective entre un diyne et une sulfonimine. Il est à noter que ce nouveau partenaire insaturé n'est réactif qu'en utilisant ce système au rhodium et ne réagit pas en présence d'autres métaux comme le cobalt (Schéma 202).<sup>245</sup>

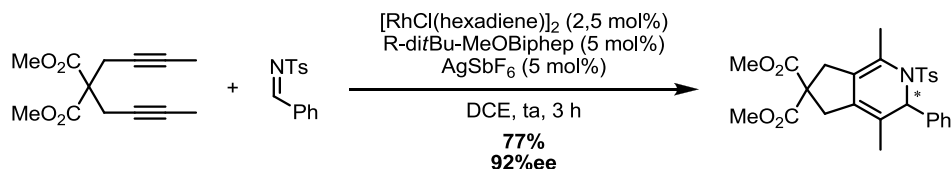


Schéma 202

Une étude mécanistique de la cycloaddition [2+2+2] rhodacatalysée (rhodium cationique) de trois alcynes a été menée par Pla-Quintana et Roglans. Celle-ci repose sur des calculs DFT ainsi que sur l'observation en spectrométrie de masse des intermédiaires réactionnels. La réaction modèle de cette étude est la cycloaddition d'un diyne avec le 4-éthynyltoluène. Pour alléger les calculs, le groupement tosyloxy est remplacé par le mésityle (Schéma 203).<sup>246</sup>

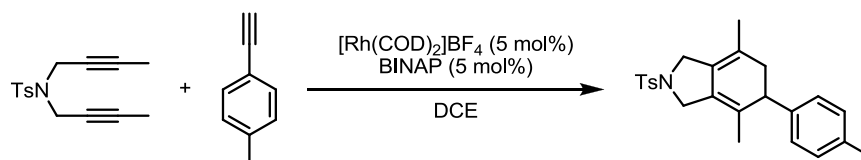


Schéma 203

<sup>242</sup> Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586-4587.

<sup>243</sup> Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 831-846.

<sup>244</sup> Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078-12079.

<sup>245</sup> Amatore, M.; Leboeuf, D.; Malacria, M.; Gandon, V.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4576-4579.

<sup>246</sup> Parera, M.; Dachs, A.; Solà, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13097-13107.



L'espèce catalytique **A** est formée par hydrogénation des ligands COD puis ajout du BINAP. La coordination du diyne au rhodium donne le complexe **B** qui peut conduire au rhodacyclopentadiène **C** qui a pu être observé en spectrométrie de masse. La coordination de l'alcyne donne l'intermédiaire **D**, suivie d'une insertion dans le métallacycle pour conduire à l'heptatriène **F**. Pour la transformation de **D** à **F**, le passage par **E**, bien que moins favorisé, ne peut pas être exclu. Par contre l'intermédiaire rhodanorbornadiène **H**, issu de la cycloaddition [4+2] de l'alcyne et du rhodacyclopentadiène, est exclu du mécanisme. Le mécanisme de la cycloaddition au rhodium cationique est donc différent de celui du rhodium neutre. Une élimination réductrice conduit au complexe **G** qui peut libérer le produit final et régénérer l'espèce active (Schéma 204).

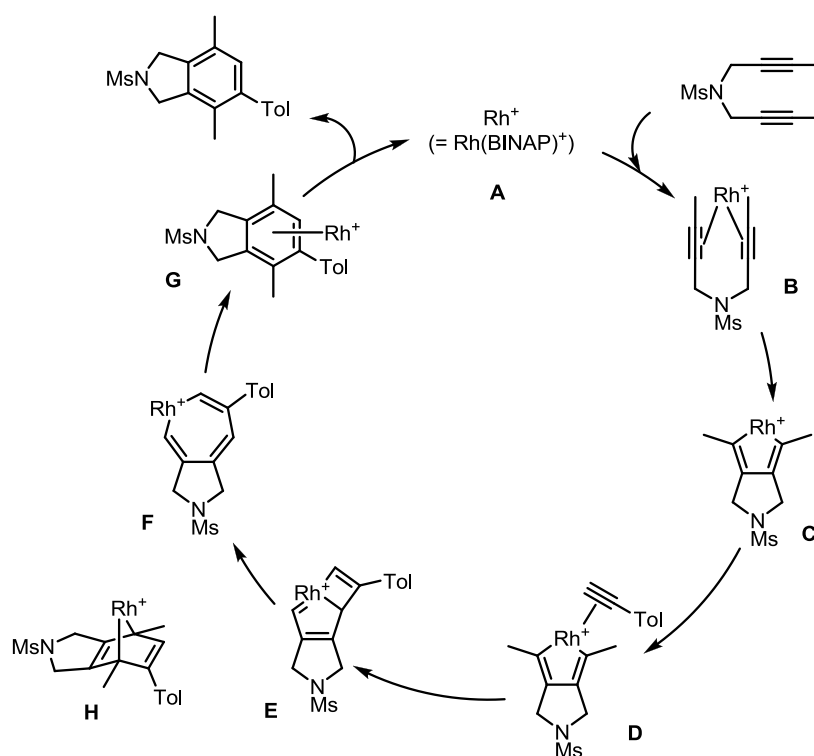
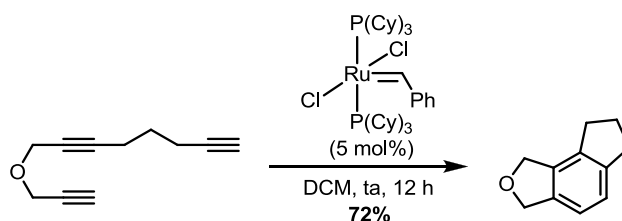


Schéma 204

### 3) Catalyseurs au ruthénium

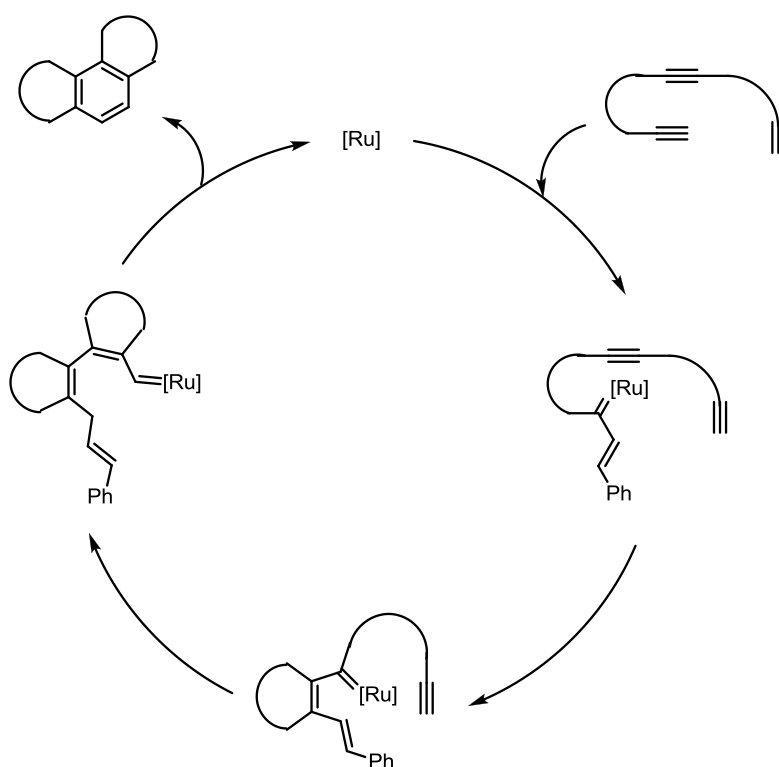
Une autre approche pour obtenir des noyaux aromatiques à partir d'alcynes est l'utilisation de la métathèse d'alcynes. Blechert a montré que le catalyseur de Grubbs I pouvait réaliser la cycloaddition [2+2+2] formelle et totalement intramoléculaire *via* une cascade de métathèse d'alcynes à température ambiante. Toutefois, le succès de cette réaction reste encore limité à la formation de motifs polycycliques (Schéma 205).<sup>247</sup>

<sup>247</sup> Peters, J.-U.; Blechert, S. *Chem. Comm.* **1997**, 1983-1984.



**Schéma 205**

Blechert proposa un mécanisme complètement différent de ceux rencontrés couramment en cycloaddition [2+2+2] ne faisant pas intervenir de passage par un métallacyclopentadiène. (Schéma 206).



**Schéma 206**

Même si cet exemple d'utilisation du catalyseur de Grubbs I pour réaliser des cycloadditions à température ambiante montre de bons résultats, le complexe de ruthénium le plus connu dans la littérature pour effectuer cette réaction est le  $\text{Cp}^*\text{RuCl(COD)}$ .<sup>248</sup> Son efficacité en cycloaddition [2+2+2] à basse température a été démontrée par Yamamoto (Schéma 207).<sup>249</sup>

<sup>248</sup> Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12143-12160.

<sup>249</sup> Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *Chem. Comm.* **2000**, 549-550.

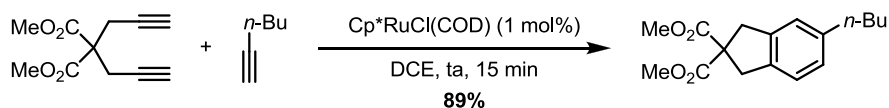


Schéma 207

Le mécanisme postulé commence par l'échange du ligand COD par deux alcynes (**A**), puis la cyclisation oxydante vers le ruthénacyclopentatriène **B**. La coordination du troisième alcyne au ruthénium conduit à son réarrangement en ruthénacyclopentadiène **C**. Le couplage du métallacycle avec l'alcyne donne le complexe **D**. La coupure de la liaison Ru–C centrale conduit à l'intermédiaire **E**, qui va effectuer une simple élimination réductrice pour donner le complexe **F**. Un échange de ligand libère le benzène et régénère l'espèce catalytique (Schéma 208).<sup>250</sup>

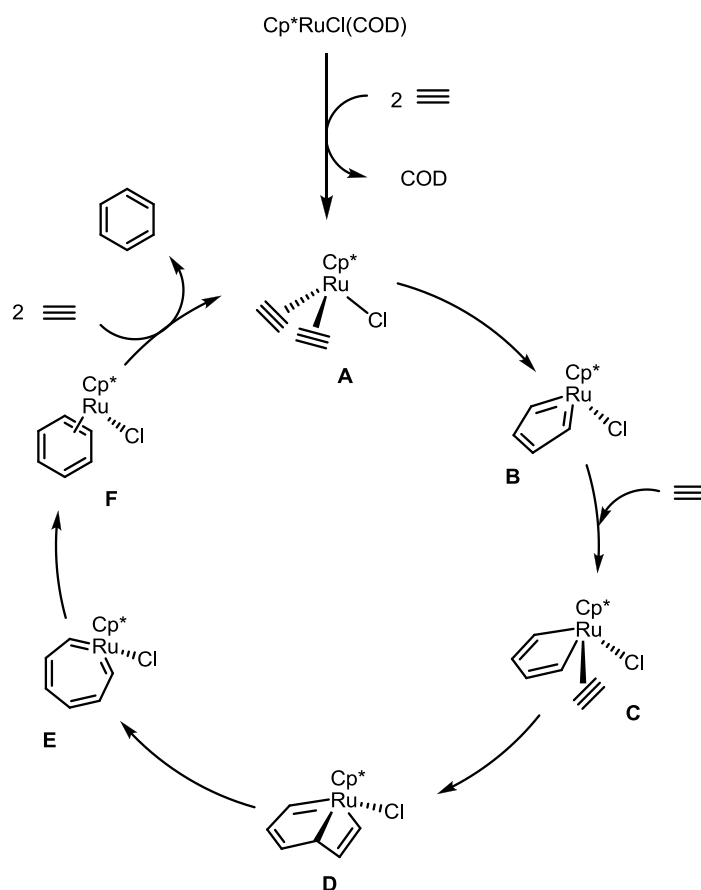


Schéma 208

#### 4) Catalyseur au nickel

Récemment, lors de travaux sur la cycloaddition des cétenimines ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{NR}'$ ), Louie a découvert par sérendipité que le système catalytique  $\text{Ni}(0)/\text{Xantphos}$  catalyse

<sup>250</sup> Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Schmid, R.; Veiros, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11721-11729.

efficacement la cycloaddition [2+2+2] de diynes avec des nitriles, et cela à température ambiante (Schéma 209).<sup>251</sup> Toutefois, ce type de système catalytique reste encore limité à la synthèse d'hétérocycles peu fonctionnalisés.

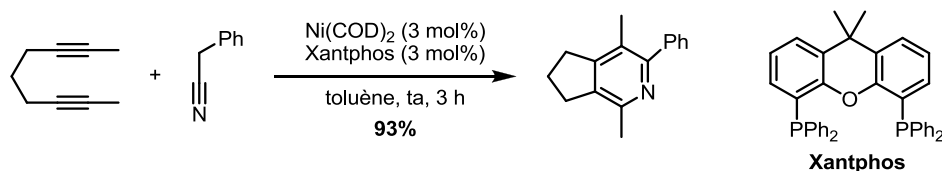


Schéma 209

### 5) Catalyseur à l'iridium

Alors que l'iridium n'est pas l'un des principaux métaux utilisé en cycloaddition [2+2+2], Takeuchi a mis au point un système catalytique basé sur ce métal pour effectuer cette réaction de manière efficace entre un diyne et un alcyne à température ambiante (Schéma 210).<sup>252</sup> La réaction entre un diyne et un nitrile quant à elle nécessite une activation.<sup>253</sup>

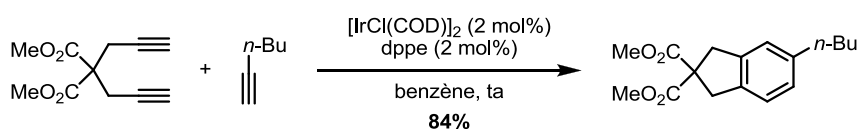


Schéma 210

### 6) Catalyseurs au niobium

A cause de son utilisation encore trop marginale en cycloaddition [2+2+2], le potentiel catalytique du niobium est resté sous-évalué pendant longtemps. Ce n'est qu'en 2006 que Fujihara a décrit la première cyclotrimérisation catalytique d'alcynes à l'aide d'un complexe dinucléaire de niobium(III) dans des conditions particulièrement douces avec d'excellents rendements (Schéma 211).<sup>254</sup>

<sup>251</sup> Kumar, P.; Prescher, S.; Louie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10694-10698.

<sup>252</sup> Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 543-552; Takeuchi, R.; Tanaka, S.; Nakaya, Y. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 2991-2994.

<sup>253</sup> Onodera, G.; Shimizu, Y.; Kimura, J.-n.; Kobayashi, J.; Ebihara, Y.; Kondo, K.; Sakata, K.; Takeuchi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10515-10531.

<sup>254</sup> Kakeya, M.; Fujihara, T.; Kasaya, T.; Nagasawa, A. *Organometallics* **2006**, 25, 4131-4137.

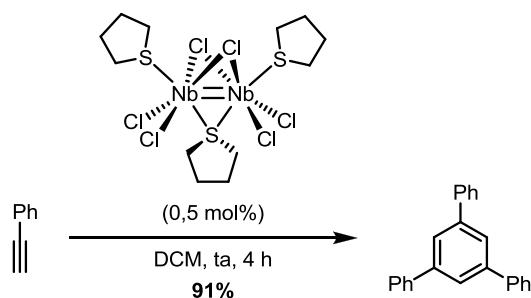


Schéma 211

Récemment, Obora a démontré le potentiel prometteur du chlorure de niobium(III) coordonné par du diméthoxyéthane (DME) en cycloaddition [2+2+2] pour la synthèse de cyclohexadiènes avec de bons rendements, et cela avec un chauffage modéré (Schéma 212).<sup>255</sup>

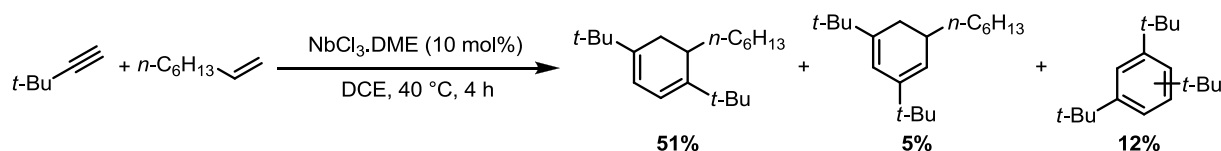


Schéma 212

Dans ces conditions catalytiques au niobium, le mécanisme de la cycloaddition commence par la formation d'un complexe niobium-alcyne, conduisant au niobacyclopropène.<sup>256</sup> Cette première étape est un équilibre réversible. La coordination d'un second alcyne donne lieu au réarrangement en niobacyclopentadiène.<sup>257</sup> Ce dernier, en présence d'un troisième partenaire insaturé, conduit au composé cyclohexadiénique ou benzénique (Schéma 213). Ce mécanisme issu de la caractérisation des produits intermédiaires après hydrolyse avait été démontré grâce à des études RMN lors des travaux de Fujihara.

<sup>255</sup> Obora, Y.; Takeshita, K.; Ishii, Y. *Org. & Biomol. Chem.* **2009**, 7, 428-431.

<sup>256</sup> Hartung, J. B.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1990**, 9, 1414-1417.

<sup>257</sup> Satoh, Y.; Obora, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7771-7776.

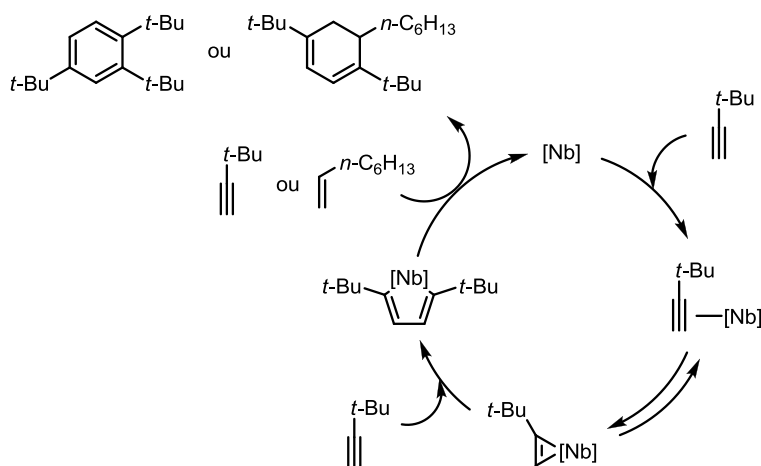


Schéma 213

### 7) Catalyseur au fer

La catalyse au fer a récemment fait son entrée dans le domaine de la cycloaddition [2+2+2]. Comme dans le cas de l'utilisation de sels de cobalt(II), la réduction *in situ* en fer(0) permet de générer un catalyseur efficace à température ambiante (Schéma 214). Bien que le champ d'application ait été réalisé avec 10 mol% de catalyseur, la réaction peut également se faire avec des charges catalytiques plus faibles sans grande diminution du rendement (94%) lors du cas présenté ci-dessous.<sup>258</sup>

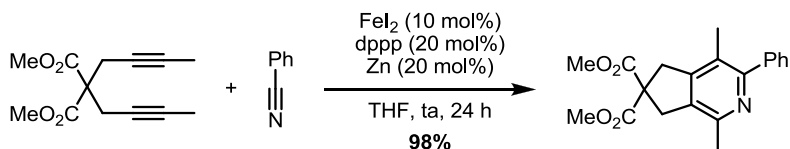


Schéma 214

L'ensemble de ces résultats nous a donc permis d'avoir un aperçu de l'étendue et de la diversité des métaux et complexes métalliques utilisés en cycloaddition [2+2+2]. Les premiers travaux décrivent souvent des conditions catalytiques drastiques nécessaires au succès des réactions (activation thermique, irradiation). Toutefois, dans le but d'accéder à des molécules de plus ou plus complexes présentant des groupements fonctionnels sensibles ou très réactifs, le développement de conditions catalytiques plus douces s'est imposé. De cette manière, de nombreux systèmes catalytiques efficaces à température ambiante (ou modérée) ont pu être modifiés. Nous nous sommes donc inspirés de ces résultats lors du développement d'une nouvelle méthode d'accès au benzosilacyclobutènes par cycloaddition [2+2+2].

<sup>258</sup> Wang, C.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7162-7166.

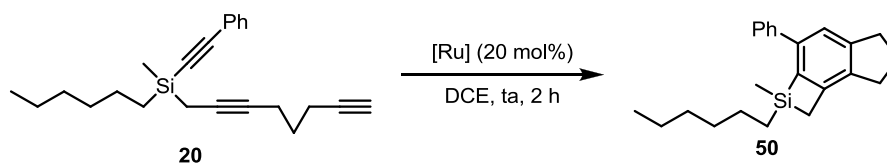
## 2 Résultats

### A Identification du système catalytique

Vu la grande réactivité des dérivés benzosilacyclobutènes que nous cherchons à obtenir, il nous a semblé intéressant de développer des conditions de catalyse douces. Comme nous venons de le montrer au travers de nos rappels bibliographiques, quelques systèmes catalytiques se démarquent et permettent cette réaction de cycloaddition à température ambiante (Ru, Ir, Rh, Co, Nb). Nous avons donc logiquement envisagé d'étudier la réactivité de ces mêmes systèmes dans le cadre de la formation de benzosilacyclobutènes.

#### 1) Catalyseurs au ruthénium

De manière à identifier un système catalytique efficace à température ambiante et suite aux résultats observés par Yamamoto, notre premier choix s'est porté vers l'utilisation de systèmes catalytiques à base de ruthénium, notamment le complexe  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ . En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les catalyseurs à base de ruthénium se sont montrés très efficaces en cycloaddition  $[2+2+2]$ . A température ambiante avec des charges catalytiques faibles et des temps de réaction très courts (15 min pour  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ ). Malheureusement, avec notre substrat silatriyne, l'utilisation du complexe  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  ne conduit pas à la formation du benzosilacyclobutène souhaité, le produit de départ restant inchangé. Un complexe de ruthénium similaire,  $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ , a aussi été employé mais n'a pas donné de meilleurs résultats. Les carbènes de ruthénium ayant été décrits comme pouvant réaliser la réaction de cycloaddition  $[2+2+2]$  par cascade de métathèse, le catalyseur de Grubbs II a été mis en réaction avec notre substrat. Toutefois là encore la réaction n'a pas conduit à la formation du produit désiré et aucune conversion du silatriyne de départ n'est observée (Tableau 1).



$[\text{Ru}]$	Rendement RMN
$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$	0%
$\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$	0%
Grubbs II	0%

Tableau 1

## 2) Catalyseurs à l'iridium

Le potentiel catalytique de catalyseurs à base d'iridium a également été démontré à température ambiante. Cependant, dans notre cas, l'utilisation du complexe de Vaska ou du complexe dimérique  $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$  n'a conduit à aucun résultat satisfaisant, le substrat n'étant en aucun cas converti dans ces conditions (Tableau 2).

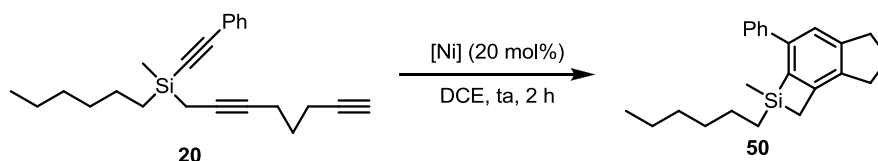


[Ir]	Rendement RMN
$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$	0%
$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$	0%

Tableau 2

## 3) Catalyseurs au nickel

L'utilisation de complexes de nickel(0) a elle aussi été décrite comme efficace pour catalyser la réaction de cycloaddition  $[2+2+2]$ , notamment à température ambiante. De plus, le nickel est également capable de réaliser la réaction d'extension de benzosilacyclobutène. Toutefois, celle-ci nécessite une activation thermique. Il est donc possible d'imaginer une cascade au nickel avec dans un premier temps la réaction de cycloaddition à température ambiante conduisant au benzosilacyclobutène, puis dans un second temps, la réaction d'extension du benzosilacyclobutène formé juste en chauffant le milieu réactionnel. Malheureusement, avec les deux complexes de nickel(0) testés, la cycloaddition  $[2+2+2]$  s'est révélée infructueuse (Tableau 3).



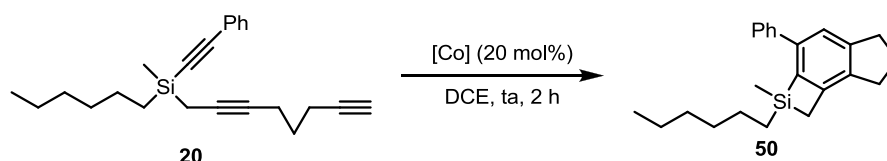
[Ni]	Rendement RMN
$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$	0%
$\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$	0%

Tableau 3



#### 4) Catalyseurs au cobalt

Un autre métal capable de réaliser les deux réactions clés de notre cascade est le cobalt. De plus, l'étude et le développement de la réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par ces complexes du cobalt sont des axes de recherche importants de notre équipe. Récemment une famille de complexes de cobalt a été développée dans ce but. Les deux meilleurs représentants sont le complexe de cobalt(0)  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  et le complexe de cobalt(I)  $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$ , ce dernier ayant déjà montré son efficacité à température ambiante (cf. IV.1.B – schéma 180). Tandis que  $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$  conduit avec un faible rendement au benzosilacyclobutène désiré,  $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$  se révèle totalement inefficace. C'est également le cas de l'analogue de cobalt(I)  $\text{MeCo}(\text{PMe}_3)_4$ . Les complexes  $\text{ClCo}(\text{PMe}_3)_4$  et  $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_4$  permettent de former le benzosilacyclobutène avec de faibles rendements. Au vu des résultats observés préalablement en présence de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  ou  $\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_3$ , où les intermédiaires respectifs benzosilacyclobutènes et benzocyclobutène se sont montrés fortement réactifs vis-à-vis d'une addition oxydante du cobalt (cf. Schéma 93) les faibles rendements obtenus peuvent être expliqués par la dégradation du produit d'arrivée (Tableau 4).



[Co]	Rendement RMN
$\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$	10%
$\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$	0%
$\text{MeCo}(\text{PMe}_3)_4$	0%
$\text{ClCo}(\text{PMe}_3)_4$	18%
$\text{ClCo}(\text{PPh}_3)_4$	6%

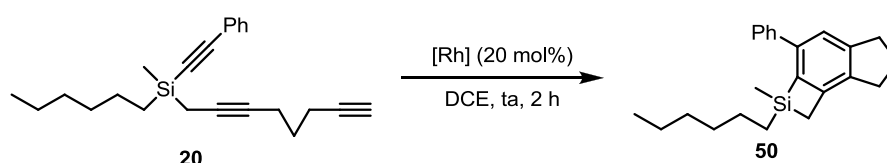
Tableau 4

#### 5) Catalyseurs au rhodium

Même s'il n'a jamais été décrit pour l'extension de benzosilacyclobutène, le rhodium est le métal le plus utilisé pour les extensions de benzocyclobutènes ou de cyclobutanes. De plus, l'ajustement de ses ligands a montré qu'il était possible de parfaitement contrôler cette réaction (cf. Schéma 102). Il est également l'un des métaux les plus utilisés en cycloaddition [2+2+2]. Ainsi, il a déjà été utilisé au sein de notre équipe, notamment comme seule

alternative au cobalt.<sup>245,259</sup> Plusieurs de ces catalyseurs ont donc été employés de façon à accéder au benzosilacyclobutène.

Bien que les systèmes catalytiques au rhodium soient plus efficaces avec des ligands diphosphines, ceux-ci favorisent également l'addition oxydante du rhodium dans les cycles tendus. Les premiers tests ont donc été réalisés sans ligand supplémentaire. Dans ces conditions, le rhodium cationique s'est avéré inefficace, tout comme les complexes  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  et  $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ . Seul le catalyseur de Wilkinson a permis de former le benzosilacyclobutène avec un rendement maximum de 57% atteint après environ 6h pour une conversion de 94% (Tableau 5).



[Rh]	Rendement RMN
$[\text{Rh}(\text{COD})_2] \cdot \text{BF}_4$	0%
$[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$	0%
$\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$	0%
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	57%

Tableau 5

La différence observée entre le taux de conversion du produit de départ et le rendement en benzosilacyclobutène final n'est pas due à la dégradation du produit d'arrivée par le catalyseur. Elle provient de réactions parasites avec le produit de départ. En effet, une perte de 20% de celui-ci est observée dès le début de la réaction. La vitesse de cette dégradation diminue en même temps que la quantité de réactif de départ. La dégradation du benzosilacyclobutène *in situ* est extrêmement lente, puisqu'après quatre jours de réaction le rendement est quasiment identique (53%) (Figure 2).

<sup>259</sup> Auge, M.; Barbazanges, M.; Tran, A. T.; Simonneau, A.; Elley, P.; Amouri, H.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Malacria, M.; Moussa, J.; Ollivier, C. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 7833-7835

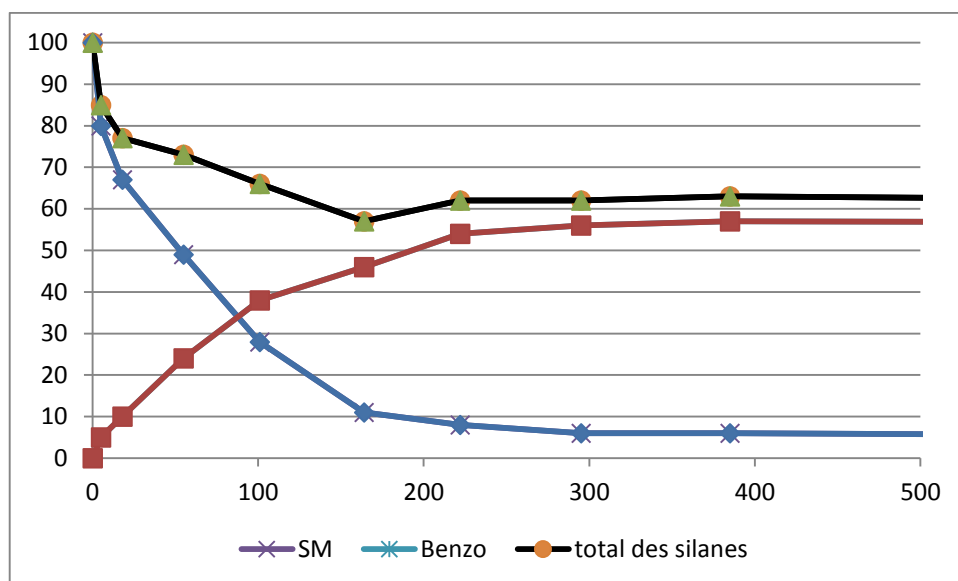


Figure 2

La perte initiale du réactif de départ étant du même ordre de grandeur que la charge en catalyseur, celle-ci a été diminuée à 2% dans l'espoir de diminuer la dégradation de ce dernier au cours de la réaction. De cette façon, la perte au début de la réaction est bien diminuée. Les cinétiques des réactions de dégradation du produit de départ et de formation du benzosilacyclobutène sont également et logiquement diminuées. Cependant le produit de départ se dégrade toujours plus rapidement que le benzosilacyclobutène se forme. La modification de la charge catalytique n'a donc pas eu l'effet escompté (Figure 3).

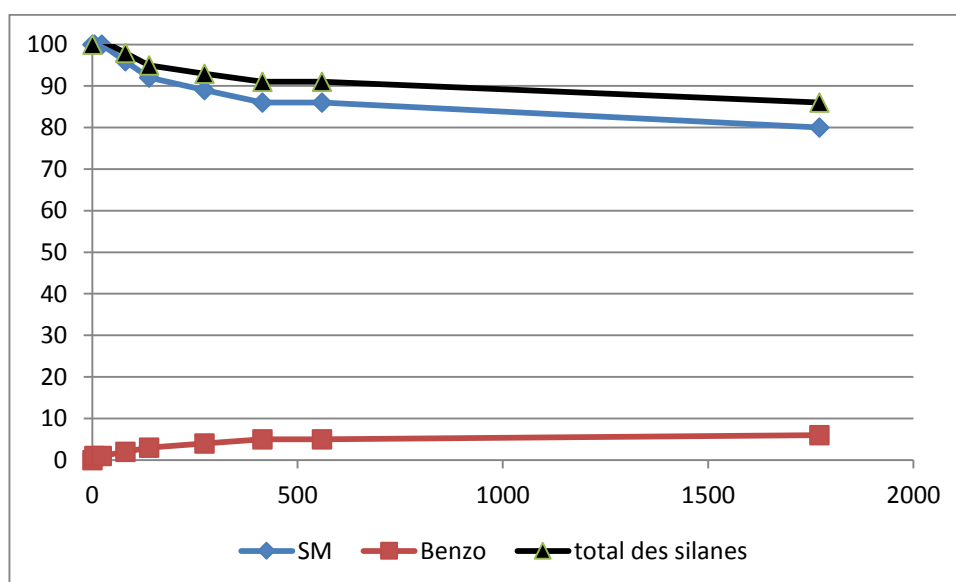


Figure 3

Le rendement RMN optimum obtenu avec 20% de catalyseur de Wilkinson (57%) est comparable avec les meilleurs rendements isolés en benzosilacyclobutène dans la littérature.

Nous avons donc gardé ces conditions, et avons pu obtenir le benzosilacyclobutène avec un rendement isolé de 44%.

Toutefois, ce bon résultat n'est pas représentatif. Dans la plupart des cas, le rendement isolé varie entre 18% et 32%. Les rendements RMN étant reproductibles et de l'ordre de 50%, la raison des faibles rendements isolés réside dans les étapes de traitement et de purification. A cause de la présence de triphénylphosphine et de traces de réactifs de départ, la purification sur colonne de silice est nécessaire. De plus, la vitesse de la conversion du réactif de départ diminue au fur et à mesure de la réaction. C'est pourquoi, même si de bonnes conversions sont obtenues, celles-ci ne sont jamais totales.

### 6) Catalyseur au niobium

Suite à ces résultats non satisfaisants ou peu reproductibles, nous nous sommes tournés vers le niobium, dernier métal de transition réputé, à notre connaissance, pour catalyser des réactions de cycloaddition dans des conditions douces. Nous avons donc utilisé le complexe de niobium(III)  $\text{NbCl}_3 \cdot \text{DME}$  développé récemment par Obora. Après 2 h, le rendement RMN est de 76% (conversion également de 76%). Avec ce catalyseur aucune dégradation ni du produit de départ ni du produit d'arrivée n'est observée. Malheureusement, le même problème de rendement isolé (28%) a été rencontré.

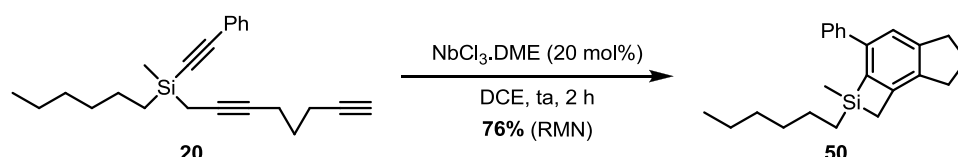


Schéma 215

Ainsi, en utilisant le niobium, nous avons pu pour la première fois observer des conversions et des rendements (RMN) très appréciables en benzosilacyclobutènes à température ambiante. Nous avons donc réalisé une optimisation des conditions réactionnelles mais également des conditions de purification du benzosilacyclobutène final de façon à augmenter nos rendements isolés.

### B Optimisation avec $\text{NbCl}_3 \cdot \text{DME}$

L'analyse des RMN des bruts réactionnels nous a permis de voir que la réaction avec le catalyseur au niobium était plus propre que celle avec le catalyseur de Wilkinson. De plus, la réaction au niobium se déroulant en l'absence de ligands, la purification sur colonne de silice n'est plus nécessaire en cas de conversion totale.

Notre optimisation repose sur la réaction standard suivante. La charge catalytique en  $\text{NbCl}_3\cdot\text{DME}$  est de 20 mol% dans une solution de dichloroéthane distillé, et dégazée par barbotage d'argon à température ambiante. Après 2 h, le milieu réactionnel est dilué dans du pentane, filtré sur silice puis évaporé. Avec cette procédure, on obtient un mélange du benzosilacyclobutène (32% de rendement) en mélange avec du réactif de départ (13% de récupéré).

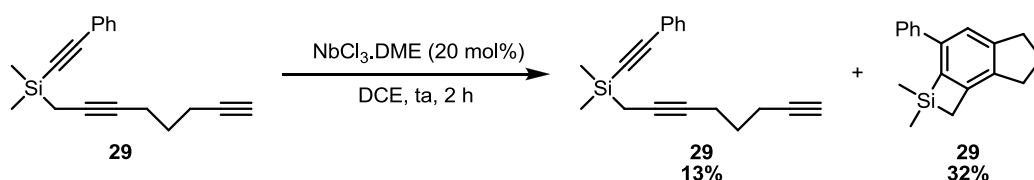


Schéma 216

De façon à mieux apprécier l'influence de la présence d'eau sur la réaction, du DCE volontairement saturé en eau<sup>260</sup> a été utilisée sans qu'aucun autre paramètre ne soit changé. Dans ces conditions la réaction ne conduit pas à la formation de benzosilacyclobutène. La présence d'eau est donc néfaste au bon déroulement du processus catalytique.

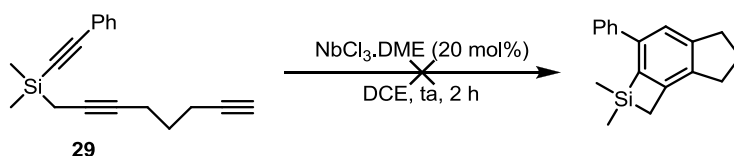


Schéma 217

Au contraire, dans des conditions strictement anhydres et en procédant à un dégazage selon la technique *freeze-pump-thaw*, la réaction se déroule avec une conversion totale et le benzosilacyclobutène est obtenu avec un rendement de 55% directement après filtration sur silice, sans purification supplémentaire.

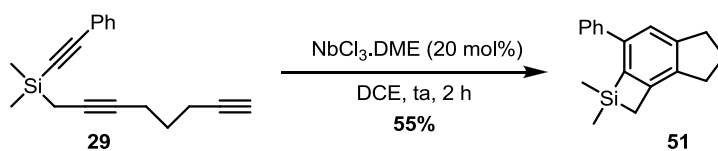


Schéma 218

Après avoir amélioré les conditions réactionnelles, nous nous sommes intéressés à optimiser les conditions de traitement. La filtration sur alumine neutre, et non plus sur silice, a

<sup>260</sup> Le dichloroéthane a été mélangé avec de l'eau, puis le mélange a été laissé à décanter. Le DCE a ensuite été prélevé et utilisé pour la réaction.

permis d'obtenir le benzosilacyclobutène isolé avec un rendement de 75%. Avec ces conditions, des rendements allant de bons à très bons ont été obtenus de manière parfaitement reproductible avec différents substrats.

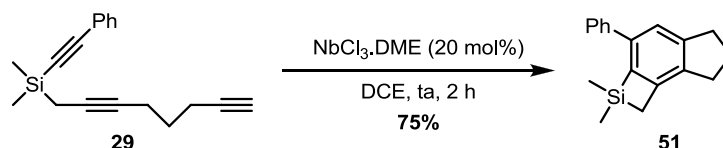
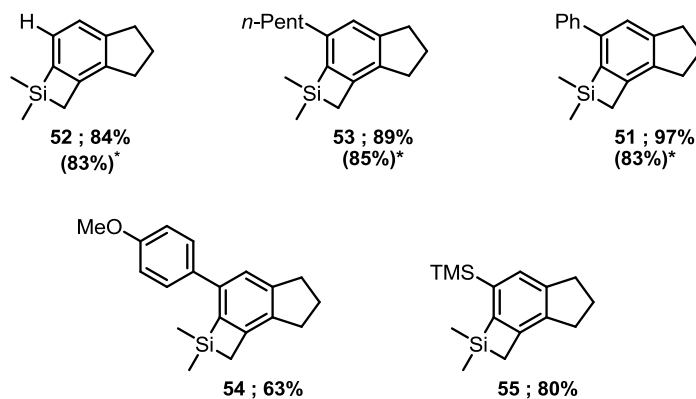


Schéma 219

Malgré les bons résultats obtenus, la charge catalytique en niobium restait encore trop élevée, et nous avons cherché à optimiser ce paramètre. Durant cette dernière optimisation, il a été constaté qu'en réalisant la réaction à une concentration plus élevée (0,4 M au lieu de 0,1 M), la charge catalytique pouvait être diminuée. De cette façon, la réaction de cycloaddition donnant accès aux benzosilacyclobutènes peut être réalisée à température ambiante en présence de seulement 5 mol% de NbCl<sub>3</sub>.DME.

### C Champ d'application

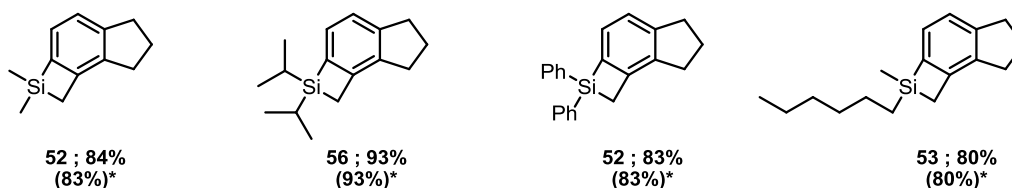
Avec cette méthode, des benzosilacyclobutènes porteurs de différents groupements sur le noyau aromatique ont pu être synthétisés. Ainsi, des dérivés substitués avec des groupements alkyle, aryle diversement enrichis en électrons ou triméthylsilyl ont pu être obtenus. L'ensemble de ces résultats représentent une grande avancée par rapport aux méthodes plus classiques dédiées à la synthèse de benzosilacyclobutènes. En effet notre méthode autorise une plus grande variation de groupements fonctionnels et ce sur diverses positions contrairement aux autres méthodes où seules des variations sur l'atome de silicium sont possibles.



\* : réaction réalisée avec 20%mol de NbCl<sub>3</sub>.DME et une concentration de 0,1 M

Schéma 220

Nos conditions réactionnelles sont également compatibles avec la présence de différents groupements sur l'atome de silicium ces derniers pouvant être des groupements alkyles, encombrés ou non, ou encore des aromatiques. Il est également possible d'accéder à un benzosilacyclobutène dans lequel le silicium porte un méthyle et une chaîne alkyle avec un excellent rendement. Ce dernier résultat se révèle très intéressant pour la suite de notre projet car ce dérivé benzosilacyclobutène s'apparente de très près au type d'intermédiaires formés au cours de notre cascade pour la synthèse du squelette de 10-silastéroïdes.



\* : réaction réalisée avec 20%mol de NbCl<sub>5</sub>, DME et une concentration de 0,1 M

Schéma 221

Dans la même optique le résultat le plus intéressant est la formation très efficace du benzosilacyclobutène **59** obtenu à partir du silaène triyne **13**. En effet, grâce à l'insaturation présente en bout de chaîne, ce dérivé est exactement un intermédiaire de notre cascade et il est ainsi possible d'imaginer engager ce substrat dans une réaction d'extension de cycle. Toutefois, au cours de notre étude, nous n'avons pas observé d'éventuelle réaction d'extension de cycle de ce dérivé dans nos conditions catalytiques au niobium à température ambiante.

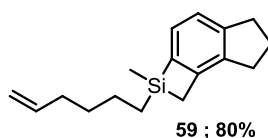
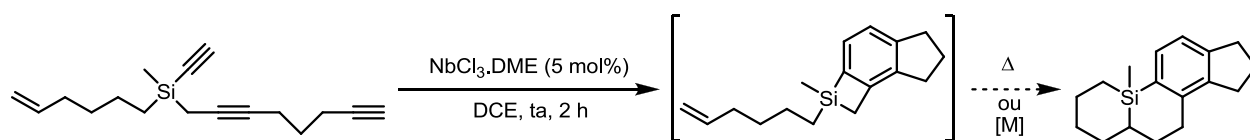


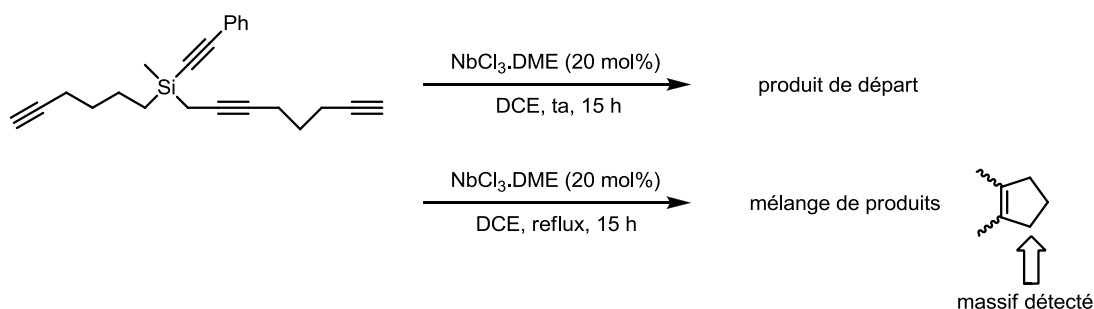
Schéma 222

Ainsi, nous pouvons conclure que le niobium peut être utilisé de manière efficace pour catalyser la première réaction de notre cascade. La seconde étape pourra être réalisée éventuellement avec le niobium si sa réactivité vis-à-vis d'une extension de cycle peut être augmentée par activation thermique ou bien il nous faudra définir un second système catalytique (Schéma 223).



**Schéma 223**

Etant donné que le niobium semble inefficace pour catalyser la réaction d'extension de cycle du benzosilacyclobutène en présence de double liaison, nous avons voulu essayer la réaction en remplaçant la double liaison par une triple liaison plus réactive. La réaction de cycloaddition [2+2+2] du silatétrayne **8** a été réalisée. Malheureusement, et étonnamment, celle-ci ne donne lieu à aucune conversion à température ambiante. La réaction a ensuite été réalisée sous activation thermique, et dans ces conditions, la réaction conduit à un mélange complexe de produits, dans lequel est détecté le motif cyclopentène. Toutefois il est impossible d'identifier le(s) produit(s) cyclique(s) en question (Schéma 224). La présence de cette triple liaison supplémentaire semble donc poser problèmes : la réaction de cycloaddition est totalement inhibée à température ambiante et apparaît comme incontrôlable à plus haute température.



**Schéma 224**

Ce dernier résultat que nous ne pouvons pas rationaliser pour l'instant et qui apparaît très inattendu nous conforte toutefois dans l'idée que la seconde étape d'extension de cycle ne pourra très certainement pas être catalysée au niobium, ceci même en jouant sur la réactivité de l'insaturation. De plus dans ce cas, nous n'avons pas pu isoler le benzosilacyclobutène correspondant nécessaire à notre seconde étude, et qui nous permettrait également de mieux comprendre le rôle de cette triple liaison. Une synthèse alternative de ce substrat sera envisagée plus tard.



### 3 Conclusions

Au cours de travaux précédents au sein de l'équipe, la cycloaddition [2+2+2] de silatriynes a été réalisée à l'aide du catalyseur de cobalt  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ . L'utilisation de ce catalyseur, l'un des plus utilisés pour ce type de réaction, avait bien conduit au benzosilacyclobutène désiré. Mais les conditions de la réaction, activation thermique et par irradiation du catalyseur, avaient également conduit à l'addition oxydante du métal dans le silacycle tendu formé *in situ* puis à l'extension de cycle intermoléculaire. Ces résultats nous ont donc incités à écarter les systèmes catalytiques au cobalt pour notre étude.

Le défi consistait donc à réaliser la cycloaddition dans des conditions douces, c'est-à-dire sans irradiation et surtout à température ambiante. Pour cela différents catalyseurs susceptibles d'être de bons candidats ont été testés pour réaliser cette réaction de cycloaddition [2+2+2] à température ambiante.

Deux complexes sont ressortis de cette étude : le catalyseur de Wilkinson bien connu dans le domaine de la cycloaddition [2+2+2] et le complexe de niobium  $\text{NbCl}_3\cdot\text{DME}$ , beaucoup moins connu. Ce dernier ayant montré un meilleur potentiel, la réaction a été optimisée avec  $\text{NbCl}_3\cdot\text{DME}$ .

Dans les conditions optimales (5 mol% de  $\text{NbCl}_3\cdot\text{DME}$ , DCE 0,4M, 2 h, température ambiante) divers benzosilacyclobutènes ont été obtenus avec des rendements allant de bons à excellents. Cette nouvelle voie de synthèse permet d'accéder à des benzosilacyclobutènes possédant différents substituants sur le noyau aromatique, variation encore jamais décrite dans la littérature. Les groupements sur le silicium peuvent également être modulés. Ainsi, cette réaction catalysée au niobium représente la première méthode générale pour la synthèse de benzosilacyclobutènes substitués par cycloaddition [2+2+2].

De plus, un benzosilacyclobutène possédant une double liaison en bout de chaîne a pu être préparé grâce à cette nouvelle méthode. Ce substrat a ainsi la possibilité de réaliser l'extension de benzosilacyclobutène que l'on cherche à développer. La première étape de notre cascade a donc été mise au point avec succès. A ce stade, ce benzosilacyclobutène pourra nous servir de modèle pour le développement de la seconde étape de notre cascade, soit l'extension de cycle. Une cascade totalement catalysée au niobium représenterait le meilleur des cas mais les quelques résultats déjà observés laissent penser que d'autres métaux devront être testés. De même, la présence d'une triple liaison supplémentaire (silatétrayne

modèle) semble incompatible avec la formation de benzosilacyclobutènes pour des raisons encore inexpliquées. Pourtant, l'étude de ce type de dérivé benzosilacyclobutène porteur d'une triple liaison apparaît essentiel pour le développement de la réaction d'extension de cycle. Ainsi, nous nous sommes penchés sur la mise au point d'une méthode de synthèse alternative.

Enfin, grâce à ces deux précurseurs, nous pourrions étudier la réaction d'extension de benzosilacyclobutènes pour à l'avenir pouvoir accéder de manière élégante et rapide au squelette des 10-silastéroïdes.



# Chapitre V



# Extension de benzosilacyclobutènes

## 1 Travaux précédents - Synthèses de substrats

Au cours de ses travaux de thèse, le Dr Nicolas Agenet avait développé une méthode de préparation de benzosilacyclobutènes possédant sur l'atome de silicium une insaturation en position terminale. Cette méthode repose dans un premier temps sur l'addition du bromure de 2-bromobenzylmagnésium sur le trichlorophénylsilane pour conduire au dichlorosilane correspondant. Dans un second temps, la cyclisation dans les conditions de Barbier donne un mélange des phénylchloro- et phénylbromosilacyclobutène (Schéma 225).

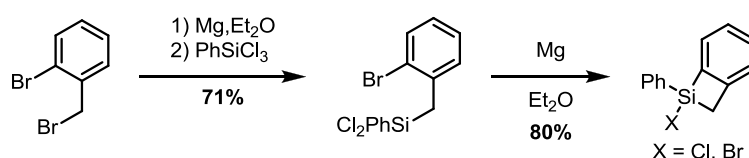
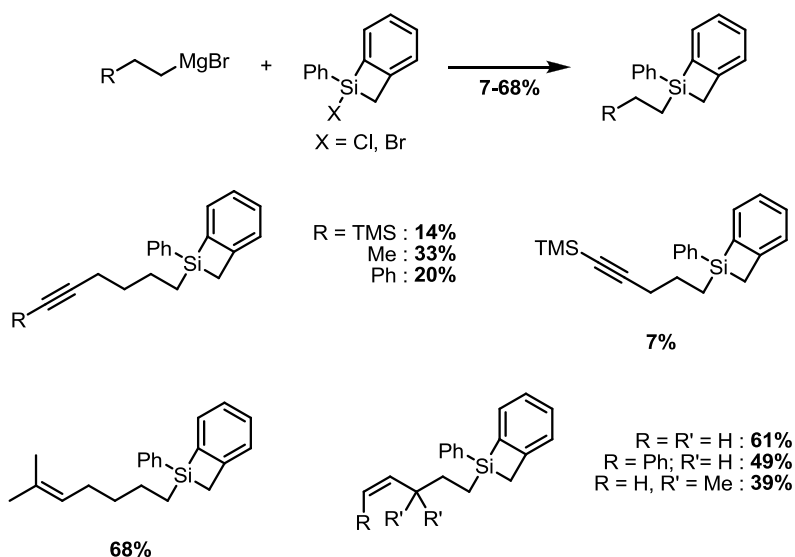


Schéma 225

Ces halosilacyclobutènes peuvent être alkylés avec différents substituants ou différentes longueurs de chaînes pour conduire aux substrats utiles pour l'étude de la réaction d'extension de silacycles (Schéma 226). Cependant, cette méthode présente certains inconvénients et n'est pas compatible avec la présence d'une triple liaison en bout de chaîne (faibles rendements allant de 7 à 33% lorsque celle-ci est substituée, voire un rendement nul avec une fonction alcyne vrai). De même, cette méthode souffre d'un manque de variation sur l'atome de silicium, seul le groupement phényle conduisant à de bons résultats.

Or, dans le cadre de notre synthèse de dérivés 10-silastéroïdes, la présence d'un groupement méthyle est nécessaire. Nous devons donc également pouvoir étudier la réactivité de benzosilacyclobutènes porteurs d'une triple liaison terminale vis-à-vis de la réaction d'extension de cycle, ces derniers n'étant pas accessibles dans nos conditions de cycloaddition catalysée au niobium. Il nous a donc fallu développer une autre voie de synthèse de ces différents composés.

Enfin, de façon à obtenir de plus grandes quantités de notre précurseur modèle porteur d'une double liaison terminale (aussi accessible *via* la catalyse au niobium), nous avons mis au point une méthode de synthèse alternative de celui-ci.



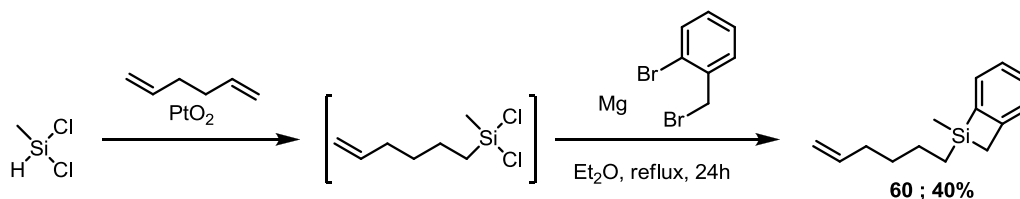
**Schéma 226**

## 2 Résultats

### A Synthèse des substrats

Pour accéder aux deux benzosilacyclobutènes modèle méthylés sur l'atome de silicium et porteur d'une insaturation terminale (double ou triple liaison), nous avons donc changé de stratégie. Ainsi en nous basant sur les résultats de nos synthèses précédentes, nous avons utilisé comme substrat de départ le dichlorométhylsilane. De cette façon, la chaîne portant l'insaturation est introduite dès la première étape par hydrosilylation.

Selon cette séquence, le dichlorosilane obtenu porteur d'une chaîne hexène peut être directement engagé dans des conditions de Barbier en présence de bromure de 2-bromobenzyle et de magnésium. De cette façon, le benzosilacyclobutène est obtenu avec un bon rendement de 40% (Schéma 227).



**Schéma 227**

Pour synthétiser le benzosilacyclobutène possédant un alcyne terminal sur la chaîne, cette séquence réactionnelle est inenvisageable car l'hydrosilylation se ferait préférentiellement sur la triple liaison et non sur la double liaison (cas d'un ényne comme partenaire). Nous avons donc mis au point une synthèse qui consiste à préparer un benzosilacyclobutène possédant un alcool terminal protégé sur la chaîne latérale pour, par la suite, le modifier pour arriver au benzosilacyclobutène possédant un alcyne en bout de chaîne (Schéma 228).

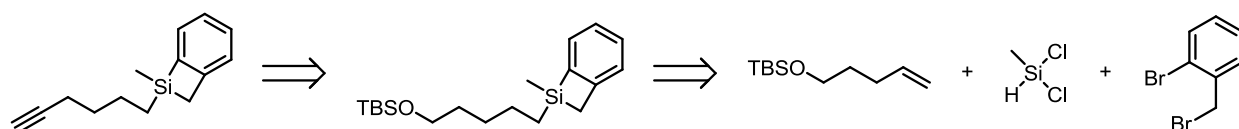


Schéma 228

Comme précédemment, nous avons réalisé une séquence hydrosilylation/conditions de Barbier en un seul pot pour conduire au benzosilacyclobutène **61** qui est utilisé directement par la suite sans purification intermédiaire (Schéma 229).

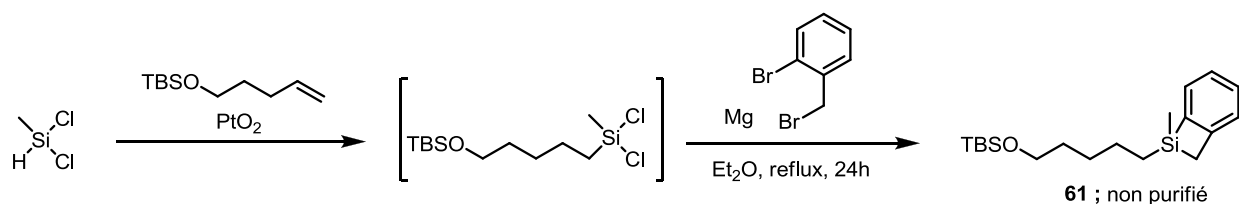


Schéma 229

De manière générale, les benzosilacyclobutènes étant plus stables en présence d'acides que de bases, la déprotection de l'alcool a été effectuée en milieu acide dans du méthanol. L'alcool a pu être obtenu avec 33% de rendement en trois étapes à partir du dichlorométhylsilane (Schéma 230). Toutefois, de part l'acidité de Lewis de l'atome de silicium augmentée par sa présence dans ce cycle tendu et du caractère oxophile de ce dernier, ce silane se dégrade à température ambiante vraisemblablement par attaque de l'oxygène sur le silicium. Il est donc nécessaire d'oxyder rapidement l'alcool.

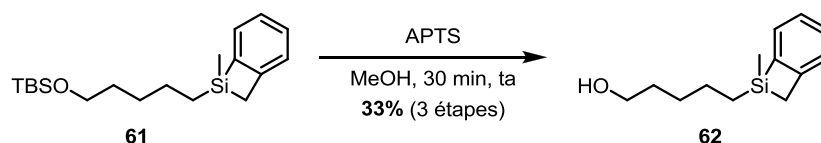


Schéma 230



Toujours afin d'éviter les conditions basiques, nous avons choisi cette fois d'oxyder cet alcool en présence du périodinane de Dess-Martin,<sup>261</sup> connu pour être neutre ou légèrement acide, ce qui nous permet d'obtenir l'aldéhyde désiré avec un bon rendement de 66% (Schéma 231).

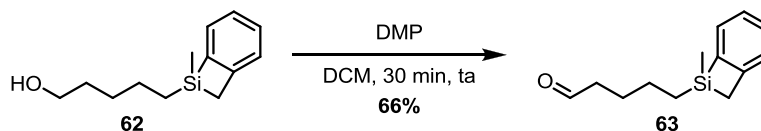


Schéma 231

Malheureusement, les homologations de Colvin et de Bestman-Ohira se faisant toutes les deux en conditions basiques, nous avons uniquement observé la dégradation du produit de départ (Schéma 232).

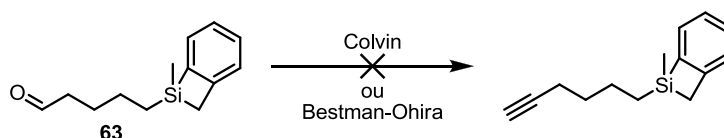


Schéma 232

Pour contourner ce problème et accéder à ce benzosilacyclobutène, il est donc nécessaire d'introduire plus tôt la triple liaison puis de procéder à la formation du cycle tendu. Pour cela, nous avons décidé de réaliser une réaction dans les conditions de Barbier avec un dichlorosilane possédant déjà la chaîne substituée par un alcyne terminal. Ce dichlorosilane pourrait être généré *in situ* à partir d'un silane portant deux groupements TMOP (Schéma 233).

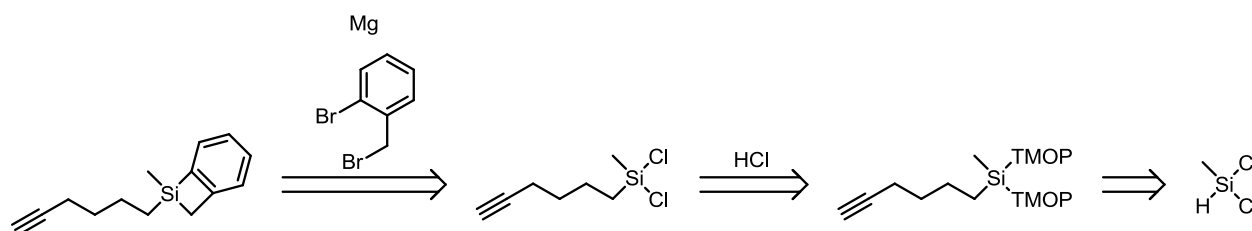


Schéma 233

Nous avons exploité nos précédents résultats de synthèse de silanes porteurs de groupements TMOP. Une séquence hydrosilylation/double substitution nucléophile par le

<sup>261</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

TMOP-Li sur le dichlorométhylsilane conduit au silane **64** avec un rendement modéré dû à la difficulté d'introduire deux groupement encombrant TMOP sur le silicium (Schéma 234).

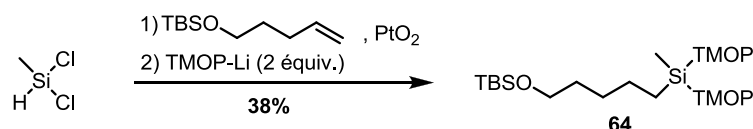


Schéma 234

A l'inverse de notre synthèse précédente (post-fonctionnalisation du benzosilacyclobutène), la présence de deux groupements TMOP sur le silicium rend cet intermédiaire de synthèse très sensible aux acides et électrophiles. Cette fois-ci, la déprotection de l'alcool a donc été effectuée en présence de TBAF pour conduire à l'alcool **65** avec un rendement de 68% (Schéma 235).

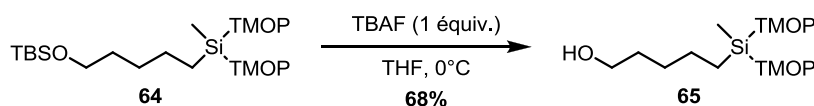


Schéma 235

L'alcool est ensuite oxydé dans les conditions de Parikh-von Doering pour conduire à l'aldéhyde **66** avec un rendement de 77% (Schéma 236).

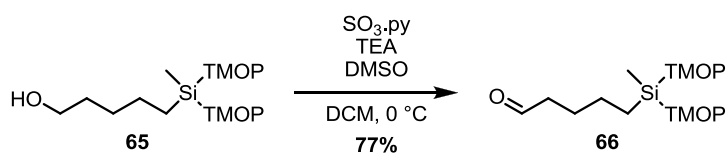


Schéma 236

La tolérance du composé **66** aux conditions basiques permet l'homologation de Bestmann-Ohira. Avec cette voie de synthèse, nous avons pu obtenir le silane **67** fonctionnalisé par la chaîne hexyne et les deux groupements TMOP. Ce précurseur pourra par la suite être utilisé pour former le dichlorosilane à engager dans les conditions de Barbier (Schéma 237). Cependant, cette synthèse ayant été effectuée sur une trop petite échelle, mais nous n'avons pas pu réaliser pour le moment cette séquence finale.

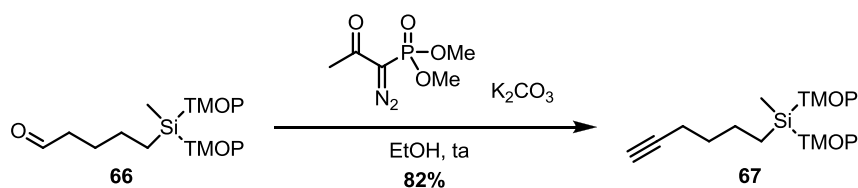


Schéma 237

Nous avons donc développé des méthodes de synthèse alternatives et plus rapide de nos deux substrats benzosilacyclobutènes modèles, méthylés sur le silicium et porteurs d'une double ou d'une triple liaison terminale. Cependant, faute de temps, le dérivé porteur de l'alcyne terminal n'a pu être obtenu. Toutefois, nous disposons d'assez de substrat modèle (double liaison terminale) pour démarrer notre étude sur la réaction d'extension de cycle.

### B Etude de l'extension de benzosilacyclobutènes

Comme cela a été montré précédemment dans la littérature (cf. II.1.B), en version intermoléculaire la sélectivité observée lors de l'insertion de l'insaturation (due aux deux additions oxydantes possibles au niveau du métallasilabutène) ne dépend pas uniquement du catalyseur utilisé mais aussi du partenaire insaturé. Ainsi, même si un système catalytique efficace et sélectif venait à être identifié avec un type de partenaire, il n'est pas garanti que la sélectivité soit maintenue dans le cas d'autre partenaire insaturé, et surtout lors du passage de la version intermoléculaire à l'intramoléculaire. Ainsi, pour être au plus près de notre stratégie, à savoir une séquence [2+2+2]/extension de cycle, nous avons choisi de travailler directement sur la version intramoléculaire en utilisant notre substrat modèle benzosilacyclobutène porteur d'une double liaison terminale (Schéma 238).

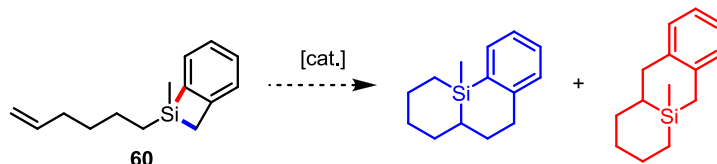


Schéma 238

Pour étudier rapidement la réaction d'extension du benzosilacyclobutène, nous avons décidé d'analyser les bruts réactionnels par RMN  $^1\text{H}$ . En effet, les benzosilacyclobutènes possèdent des pics caractéristiques aisément identifiables au niveau des fonctions engagées dans cette réaction. Ainsi, sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du benzosilacyclobutène, le groupement méthyle sur le silicium est extrêmement déblindé (0,50-0,45 ppm), et les hydrogènes de l'alcène terminal isolés des autres pics du composé (Figure 4).

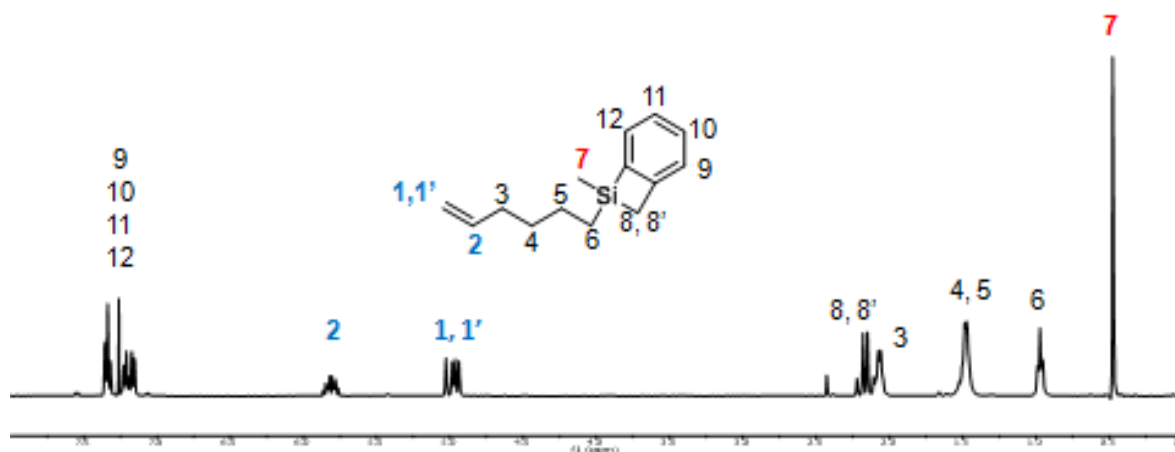
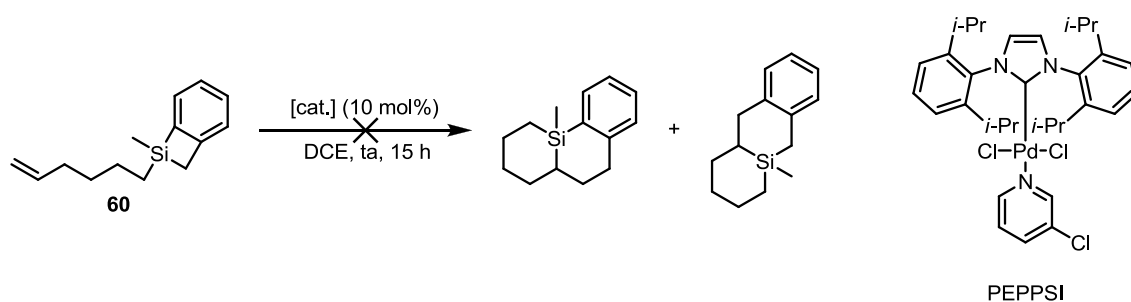


Figure 4

En observant ces deux zones du spectre RMN des bruts réactionnels, nous pouvons donc obtenir certaines informations. D'une part, le déplacement chimique du méthyle sur le silicium nous indique si le silacycle tendu est toujours présent ou non. De plus, en cas d'ouverture ou d'extension du cycle, le déplacement chimique du méthyle est caractéristique du (ou des) produit(s) obtenu(s) (produit ouvert, polycycle linéaire ou angulaire). D'autre part, les massifs de l'alcène, quant à eux, nous indiquent si l'insaturation est toujours présente ou non.

Dans un premier temps, différents catalyseurs ont été testés à température ambiante. Comme attendu le niobium ne réagit pas avec le benzosilacyclobutène à température ambiante. Cela permet d'expliquer l'absence de dégradation du produit lors de la cycloaddition à température ambiante et donc les bons rendements obtenus lors de cette réaction.

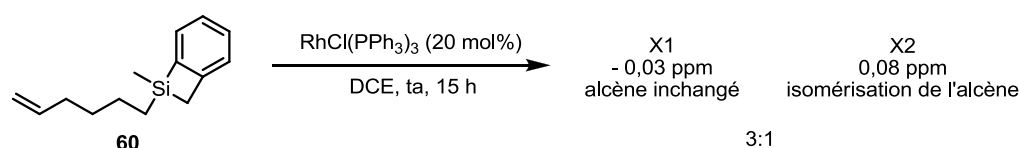
Avec les trois catalyseurs au palladium utilisés ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ , PEPPSI) le déplacement observé à 0,36 ppm correspondant au pic du méthyle sur le silicium nous indique l'ouverture du silacycle, justifiant ainsi la probable addition oxydante du palladium dans le silacycle tendu. Toutefois, à ce stade de notre étude, nous n'avons pas encore pu caractériser le ou les produits obtenus suite à cette ouverture de cycle. En effet, nous obtenons des mélanges complexes correspondant certainement à des sous-produits de polymérisation ou de réaction du silanol intermédiaire (formé par hydrolyse). Malheureusement, dans les cas des  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et PEPPSI la fonction éthylénique reste inchangée. Dans le cas du catalyseur  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$ , l'isomérisation de la double liaison est constatée. Ces résultats illustrent la difficulté à réaliser l'extension de silacycles porteurs d'une double liaison en présence de palladium, ce qui avait déjà été observé au laboratoire.



Catalyseur	Produit de départ	Ouverture du silacycle	Isomérisation de l'alcène
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	non	Oui (0,36ppm)	non
$\text{Pd(P}(t\text{-Bu)}_3)_2$	non	Oui (0,36 ppm)	oui
PEPPSI	non	Oui (0,36 ppm)	non

Le catalyseur de platine  $\text{Pt(PPh}_3)_4$ , qui avait été le premier catalyseur à réaliser l'addition oxydante dans une benzocyclobutènedione (cf. Schéma 92), laisse dans notre cas le silacycle de départ inchangé.

Avec le catalyseur de Wilkinson à température ambiante, la réaction conduit à l'ouverture du silacycle vers deux autres produits non caractérisés dans un rapport 3:1. Le produit minoritaire présente aussi l'isomérisation de la double liaison (Schéma 239). Dans ces deux produits, le pic correspondant au méthyle sur le silicium apparaît cependant à un autre déplacement chimique que celui observé dans le cas d'une catalyse au palladium. Cela peut indiquer une ouverture du silacycle différente de celle rencontrée avec les catalyseurs au palladium.



**Schéma 239**

Les résultats observés à température ambiante n'étant pas très satisfaisant nous avons décidé de tenter de favoriser cette réaction d'extension de cycle avec l'alcène.

Pour cela, la réaction a été portée au reflux du dichloroéthane. Le fait d'utiliser une activation thermique lors de la réaction d'extension de cycle n'est pas un problème pour notre stratégie, et cela nous permettrait de pouvoir moduler la réactivité de deux catalyseurs distincts en fonction de la température et ce pour chaque étape de notre cascade réactionnelle. Cela permettrait d'utiliser un premier catalyseur pour réaliser la cycloaddition [2+2+2] à

température ambiante, puis un second catalyseur actif sous activation thermique pour effectuer la réaction d'extension de cycle (Schéma 240).

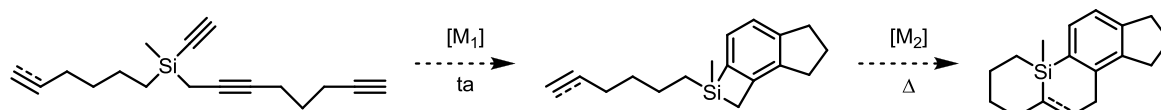


Schéma 240

Malheureusement à plus haute température, le niobium ne permet pas de réaliser la réaction d'extension de cycle avec un alcène (Schéma 241).

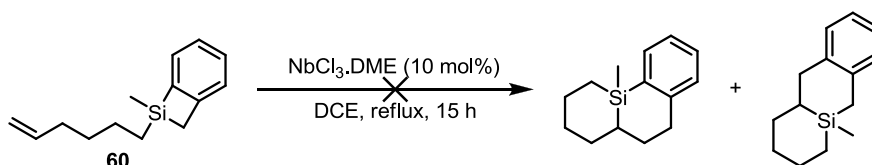
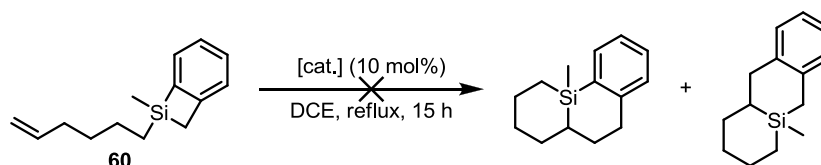


Schéma 241

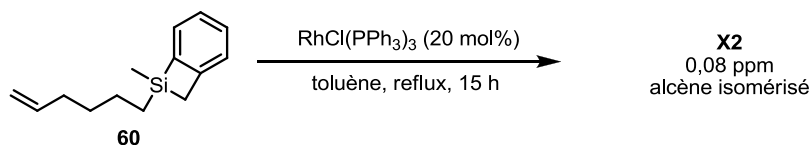
La réaction entre un benzosilacyclobutène et une double liaison allène a été décrite en utilisant le catalyseur  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  et une activation thermique.<sup>176</sup> Malheureusement dans ces conditions, la réaction d'extension de silacycle n'est pas observée. L'usage des catalyseurs  $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$  et PEPPSI conduit aux mêmes effets, c'est-à-dire à l'ouverture du silacycle et à l'isomérisation de l'alcène, mais aucune extension du cycle. Le résultat obtenu en présence de  $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$ , reste quant à lui inexpliqué.



Catalyseur	Produit de départ	Ouverture du silacycle	Isomérisation de l'alcène
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	oui	non	non
$\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$	non	Oui (0,36 ppm)	oui
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	non	Oui (0,36 ppm)	partielle
PEPPSI	non	Oui (0,36 ppm)	oui

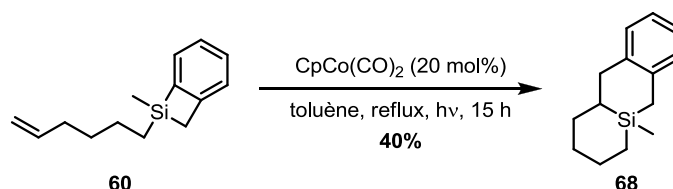
Avec le catalyseur de Wilkinson, lorsque la réaction est réalisée au reflux du toluène, un seul le produit, est obtenu. L'étalement des massifs aliphatiques est à noter sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ . Ce phénomène est généralement observé lors de la cyclisation de produits acycliques. Cependant la présence d'un massif dans la zone éthylénique semble indiquer qu'il

ne s'agit vraisemblablement pas du produit désiré. Malgré nos efforts, ce produit n'a pas pu être isolé et n'a donc pas pu être caractérisé (Schéma 242).



**Schéma 242**

Le dernier catalyseur envisagé pour cette réaction d'extension de benzosilacyclobutène est le catalyseur de cobalt  $\text{CpCo(CO)}_2$ . Étonnamment, la réaction dans sa version catalytique avec 20 mol% conduit à la conversion totale du réactif de départ et à 40% du produit linéaire d'extension de cycle est obtenu (pic caractéristique du méthyle à 0,23 ppm) (Schéma 243).



**Schéma 243**

Nous venons de voir que mis à part les résultats avec le cobalt, l'extension de cycle intramoléculaire avec comme partenaire un alcène semblait difficile. En effet, même si le cycle semble subir l'addition oxydante des différents métaux (RMN caractéristique des ouvertures du silacycle), l'insertion secondaire de l'alcène semble difficile. En tenant compte de la plus grande réactivité des triples liaisons par rapport aux doubles liaisons vis-à-vis des processus métallocatalysés, il aurait été intéressant à ce stade d'étudier cette réaction d'extension de cycle sur l'analogue benzosilacyclobutène porteur d'une triple liaison. Toutefois, n'ayant pu synthétiser cet intermédiaire pour le moment et ce quelle que soit la méthode utilisée, nous n'avons pas d'autre choix que d'étudier directement la cascade cycloaddition [2+2+2]/ réaction d'extension de cycle du silatétrayne **8**, et cela sans pouvoir optimiser indépendamment la réaction d'extension de benzosilacyclobutène avec un alcène.

### C Cascade cycloaddition [2+2+2]/ extension de benzosilacyclobutène

Pour cette étude, il est nécessaire d'utiliser un catalyseur qui soit capable de réaliser les deux réactions clés. Dans la littérature le seul catalyseur décrit comme efficace à la fois pour la cycloaddition [2+2+2] et l'extension de benzosilacyclobutène est le  $\text{CpCo(CO)}_2$ . Comme cela a été abordé précédemment (cf. chapitre IV) son efficacité en cycloaddition n'est plus à démontrer. De plus, des travaux antérieurs de l'équipe ont montré qu'il peut catalyser

cette réaction et conduire à des benzosilacyclobutènes. Néanmoins, dans les conditions réactionnelles, le catalyseur effectue directement l'addition oxydante sélectivement dans la liaison Si–Csp<sup>2</sup> permettant de réaliser dans la foulée l'extension de cycle avec une insaturation sans possibilité d'isoler l'intermédiaire benzosilacyclobutène. Cette aptitude a d'ailleurs été confirmée lors de notre propre étude où seule l'utilisation de CpCo(CO)<sub>2</sub> nous a permis de réaliser l'extension de notre benzosilacyclobutène modèle possédant un alcène terminal. C'est donc un candidat de choix pour effectuer cette cascade en un seul pot, ce qui n'a jamais été décrit par avant. Il fut logiquement le premier catalyseur testé, bien que de manière générale il réalise une addition oxydante dans la liaison Si–Csp<sup>2</sup> (en rouge), soit une tendance opposée à celle que nous attendons pour développer un accès au motif 10-silastéroïde (liaison Si–Csp<sup>3</sup> en bleue) (Schéma 244).

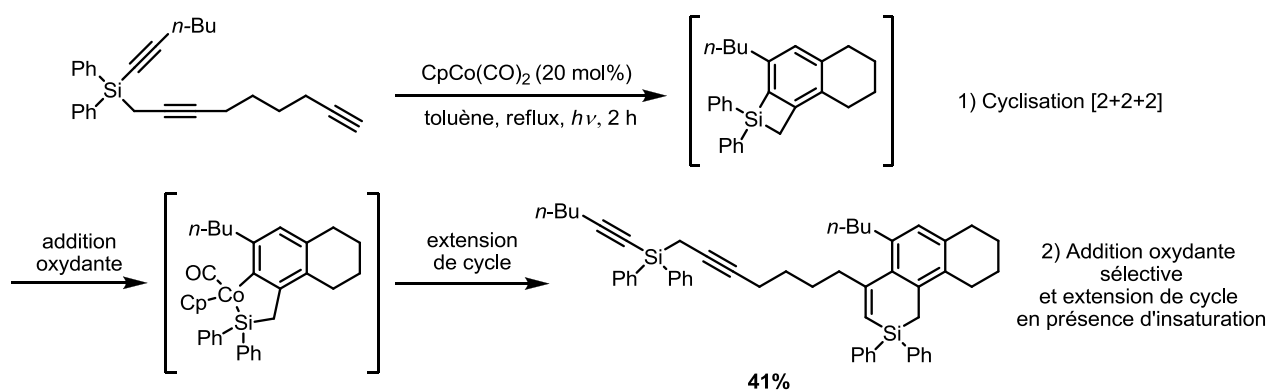
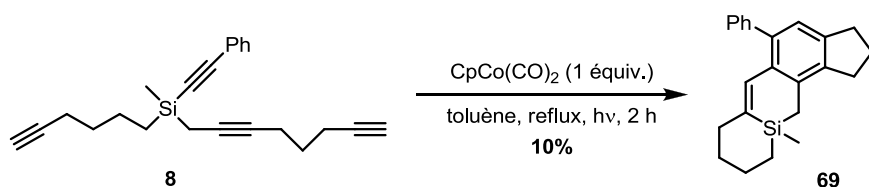


Schéma 244

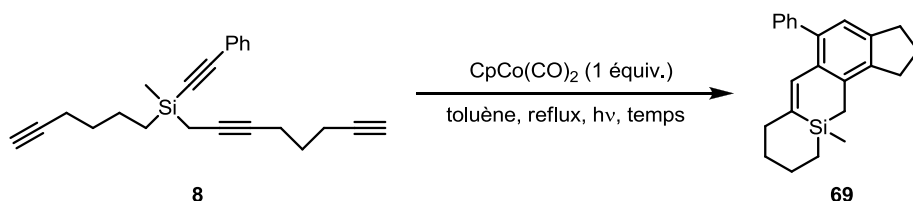
En présence du silatérayne le catalyseur CpCo(CO)<sub>2</sub>, sous activation thermique et photochimique, conduit à un seul produit : le silapolycycle linéaire issu de la cascade des deux réactions. Ce résultat apporte la preuve que cette cascade basée sur une cycloaddition [2+2+2] couplée à une réaction d'extension de benzosilacyclobutène permet d'accéder à un silapolycycle dont le silicium est en jonction de cycle. De plus, nous confirmons une nouvelle fois l'extrême tendance du cobalt à effectuer une addition sélective dans la liaison Si–Csp<sup>2</sup> d'un benzosilacyclobutène. Ainsi, de manière intéressante un unique silapolycycle est obtenu. Nous avons donc voulu optimiser ce résultat même si nous nous écartons de la cible envisagée, soit le silapolycycle angulaire (Schéma 245).





**Schéma 245**

Une étude de quelques paramètres a été menée afin d'améliorer le rendement de la cascade. Lors des travaux précédents, l'addition par portion du catalyseur avait donné les meilleurs rendements. L'addition lente du catalyseur sur le substrat a donc été réalisée mais dans ces conditions le rendement est divisé par deux (5%). Les réactions intermoléculaires étant possibles, la réaction a été conduite en procédant par une addition lente (sur 2 h) du substrat sur le catalyseur. Dans ces conditions le rendement a été doublé à 20%. Toujours dans le but d'éviter les réactions intermoléculaires, le milieu réactionnel (substrat et catalyseur) a été dilué au dixième. Dans ce cas le silapolycycle linéaire a été obtenu avec 19% de rendement. Les deux procédures donnant les meilleurs rendements ont ensuite été combinées mais la synergie espérée n'a pas eu lieu (17% de rendement).



Catalyseur	Substrat	Concentration (M)	Rendement
<b>Addition lente</b>	direct	0,1	5%
<b>direct</b>	Addition lente	0,1	20%
<b>direct</b>	direct	0,01	19%
<b>direct</b>	Addition lente	0,01	17%

L'obtention du silapolycycle linéaire n'étant pas notre but ultime, nous avons essayé de changer la sélectivité de la cascade en faveur du silapolycycle angulaire. Il a été montré par le passé que les catalyseurs au palladium peuvent conduire à des extensions de benzosilacyclobutènes au niveau de la liaison Si-Csp<sup>3</sup>, bien que celle-ci ne soit pas sélective. Avec notre silatérayne, l'utilisation de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> donne un mélange de trois produits : un tricycle [8.6.5] issu d'une cycloaddition non-désirée et les deux silapolycycles possibles (linéaire et angulaire). Bien que le manque de sélectivité observé ici ne soit pas étonnant, ce

résultat illustre l'influence du catalyseur sur la régiosélectivité de la réaction d'extension de cycle. Par comparaison aux résultats obtenus en présence de  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ , les faibles rendements observés peuvent être expliqués par la tendance moins importante du palladium à catalyser des réactions de cycloadditions  $[2+2+2]$  (Schéma 246).

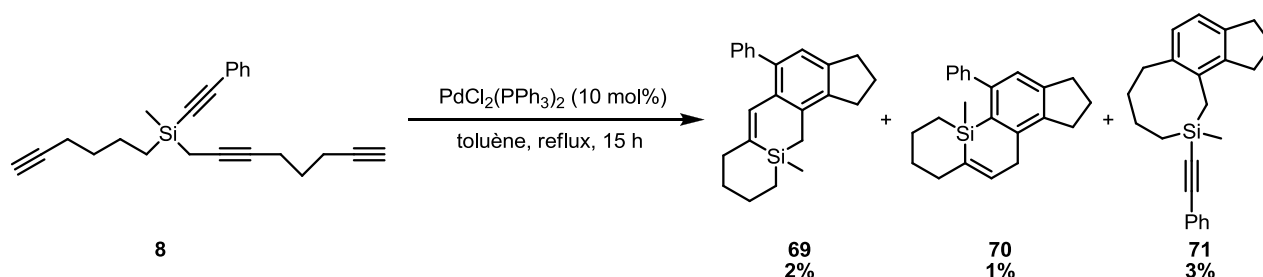


Schéma 246

En présence de catalyseur de Wilkinson à température ambiante, le silatétrayne forme uniquement le benzosilacyclobutène à hauteur de 41% (rendement RMN) (Schéma 247) avant qu'une dégradation de celui-ci conduise à sa quasi-disparition dans le milieu (Figure 5).

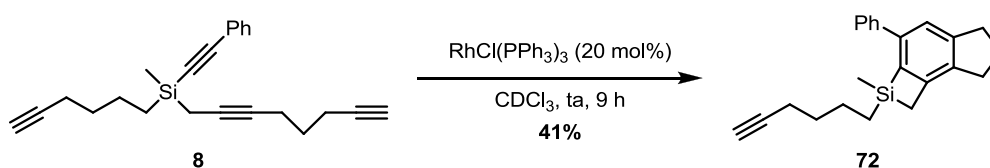


Schéma 247

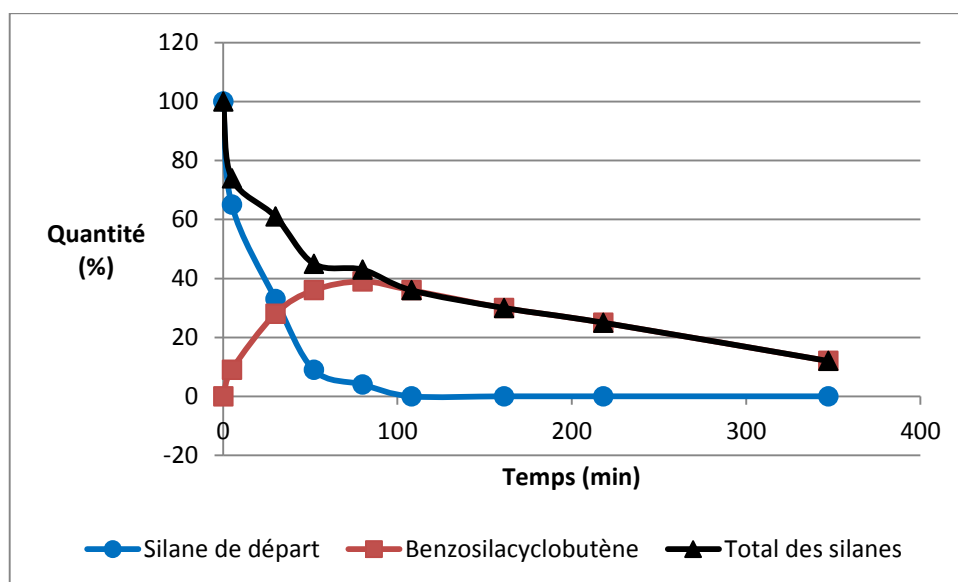


Figure 5

De façon à diminuer ou à supprimer la dégradation du benzosilacyclobutène dans le milieu une fois formé, nous avons envisagé de réaliser la réaction à plus basse température

Toutefois, à  $-40^{\circ}\text{C}$ , la première étape de cycloaddition risquant d'être affectée nous avons utilisé une quantité stœchiométrique de catalyseur pour un plus grand succès. Dans ces conditions, le benzosilacyclobutène est bien formé avec un rendement RMN analogue à précédemment et la température basse permet d'éviter sa dégradation (malgré la charge catalytique élevée) (Figure 6).

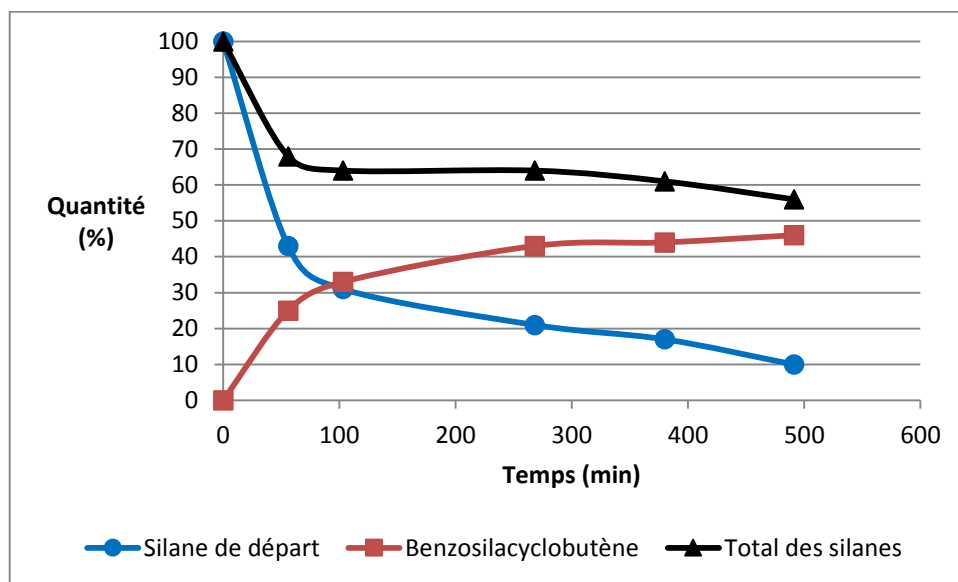


Figure 6

Lorsque la réaction est réalisée avec une quantité catalytique de catalyseur de Wilkinson et à  $60^{\circ}\text{C}$ , chauffage modéré pour éviter de trop favoriser la dégradation mais également de manière à augmenter nos chances d'observer la réaction d'extension de cycle, l'intermédiaire benzosilacyclobutène peut être isolé (17%), ainsi que le tricycle [8.6.5] (8%) en mélange avec le silapolycycle angulaire désiré (4%). La formation du silapolycycle linéaire n'est pas observée. Cette cascade, au cours de laquelle cinq liaisons et quatre cycles sont créés, permet d'accéder au squelette de 10-silastéroïde pour la première fois (Schéma 248). Ce résultat encourageant reste donc à optimiser.

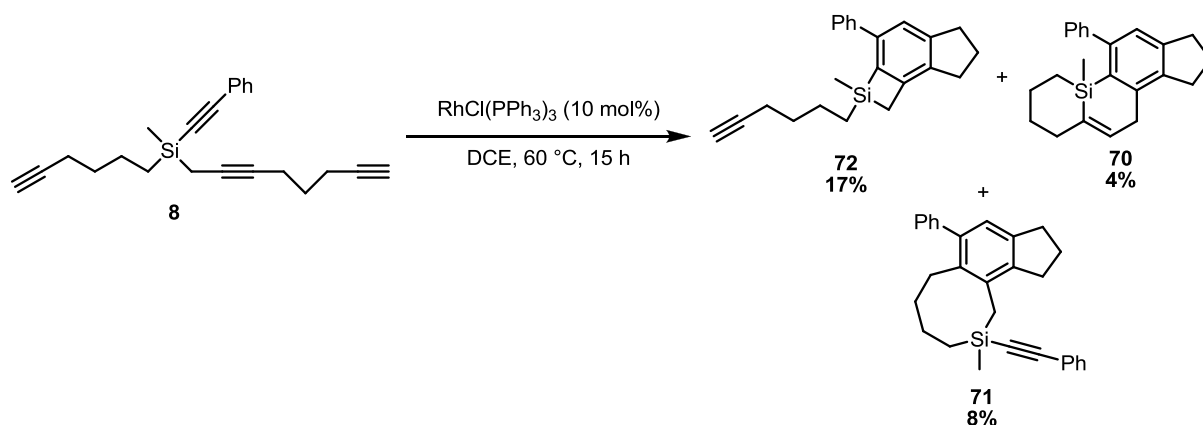


Schéma 248

### 3 Conclusions

Après avoir obtenu de manière efficace notre dérivé modèle benzosilacyclobutène porteur d'une fonction éthylénique en bout de chaîne, et ce, selon deux méthodes bien distinctes, nous avons pu constater la grande réactivité du silacycle vis-à-vis des métaux de transition. Cependant, l'alcène s'est aussi révélé être un mauvais partenaire pour la réaction d'extension de cycle. Ainsi, cette voie de synthèse originale de dérivés 10-silastéroïdes semble compromise. Toutefois, toutes les conditions catalytiques n'ont pas encore été testées, ce qui nous permettrait peut-être à l'avenir d'ouvrir cette voie.

De manière à augmenter nos chances de réussite et au vu de la faible réactivité de cette double liaison, nous nous sommes logiquement tournés vers l'étude de la réactivité de l'analogue benzosilacyclobutène cette fois-ci porteur d'une triple liaison en bout de chaîne. Cependant, nous n'avons pas –pour le moment- réussi à synthétiser ce benzosilacyclobutène modèle selon les méthodes classiques. Ne pouvant pas non plus accéder à ces benzosilacyclobutènes par cycloaddition [2+2+2] au niobium, nous sommes passés directement à l'étude de la cascade cycloaddition [2+2+2]/réaction d'extension à partir de notre silatétrayne modèle.

Comme nous laissaient imaginer les précédents résultats de l'équipe, le catalyseur  $\text{CpCo(CO)}_2$  réalise la cycloaddition [2+2+2] vers le benzosilacyclobutène, puis effectue l'extension de cycle sélectivement au niveau de la liaison  $\text{Si-Csp}^2$  pour conduire uniquement au silapolycycle linéaire. Une optimisation des conditions réactionnelles nous a permis de doubler le rendement de cette réaction en cascade. Ce résultat nous conforte dans l'idée que le développement d'une cascade intramoléculaire cycloaddition/extension de cycle pour la

synthèse de silapolycycles présentant un silicium en jonction de cycle est possible. De plus, de manière intéressante, les deux étapes de cette cascade peuvent être catalysées par le même complexe de cobalt  $\text{CpCo(CO)}_2$ . Cependant, l'objectif de notre projet est d'accéder à des dérivés silapolycycles angulaires d'où la nécessité de procéder à des études complémentaires.

Par la suite, nous nous sommes donc penchés sur l'utilisation d'autres métaux pour catalyser cette cascade afin d'observer des sélectivités différentes lors de la deuxième étape de notre cascade réactionnelle, la réaction d'extension de cycle. Au vu de la littérature, le palladium nous a semblé être un bon candidat puisque son insertion dans le silacycle est décrite comme dépendante du partenaire insaturé engagé et surtout peu sélective quant à la liaison subissant l'addition oxydante du métal. Comme attendu, en présence d'un complexe de palladium, notre cascade a conduit à un mélange des deux silapolycycles possibles, le linéaire et l'angulaire. Bien que la formation du silapolycycle angulaire désiré soit observée, l'aptitude médiocre du palladium en cycloaddition  $[2+2+2]$  d'alcyne limite le potentiel de son utilisation. Nous nous sommes donc tournés vers le catalyseur de Wilkinson qui avait montré une certaine efficacité pour cette première étape.

En présence de celui-ci à température ambiante notre substrat silatétrayne forme bien le benzosilacyclobutène intermédiaire mais malheureusement ce dernier n'est pas stable dans ces conditions. La réalisation de la réaction de cycloaddition  $[2+2+2]$  à basse température évite cette dégradation du cycle tendu silylé, cependant aucune réaction secondaire d'extension de cycle n'a pu être observée dans ce cas ainsi qu'à température ambiante. Pour cela, une activation thermique est nécessaire, et en réalisant la cascade réactionnelle à 60 °C, le silapolycycle angulaire a pu être obtenu de manière sélective vis-à-vis du polycycle linéaire. Ce résultat confirme qu'une cascade cycloaddition  $[2+2+2]$ /extension de benzosilacyclobutène ( $\text{Si-Csp}^3$ ) est une voie d'accès au squelette de 10-silastéroïdes, et que dans ce but les systèmes catalytiques basés sur le rhodium semblent être la clé du succès.

Une des perspectives de notre projet est donc maintenant d'approfondir notre étude de la réactivité de divers complexes de rhodium vis-à-vis de notre cascade réactionnelle. En effet, de grandes avancées récemment été réalisées dans le domaine du rhodium cationique par exemple. Il serait donc nécessaire de revenir vers ces complexes en procédant à des choix de ligands judicieux.





## Conclusions générales

Le but de ce projet était de développer une voie d'accès au 10-silastéroïdes. Pour cela, nous proposons une cascade réactionnelle cycloaddition [2+2+2]/extension de cycle. Cette stratégie a nécessité de relever trois défis. Le premier était la synthèse des silanes polyinsaturés à engager dans notre cascade. Le second était la formation de l'intermédiaire benzosilacyclobutène par cycloaddition [2+2+2]. Le troisième défi consistait en l'extension du benzosilacyclobutène subséquente à l'addition oxydante du métal de façon régiosélective dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup> (Schéma 249).

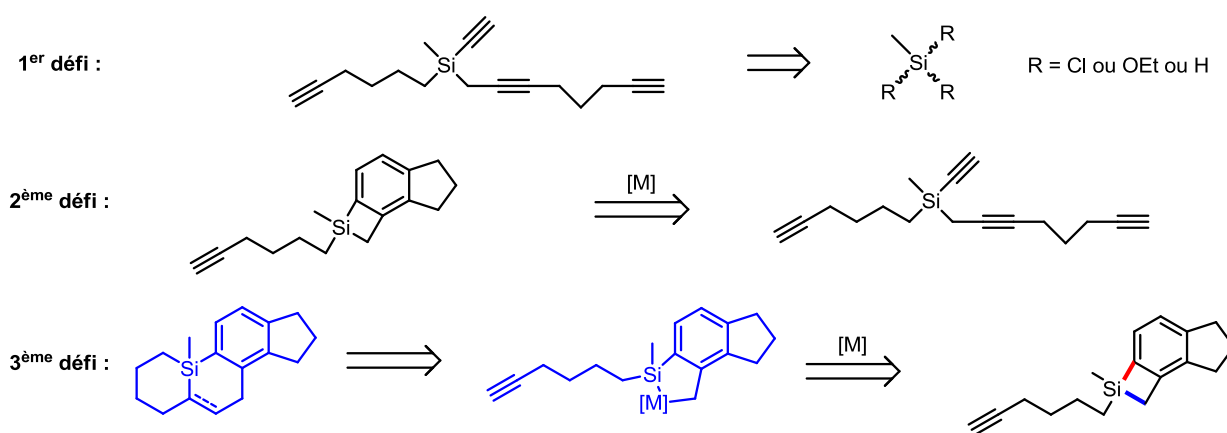
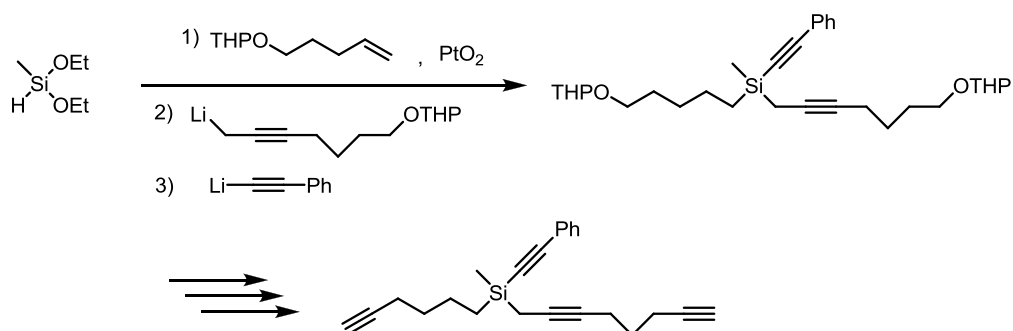


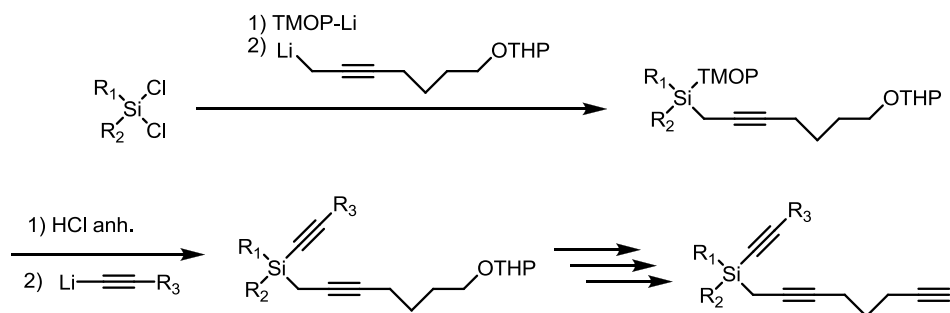
Schéma 249

Pour préparer nos silanes polyinsaturés nous avons développée trois synthèses différentes. La première synthèse partait du diéthoxyméthylsilane et avait l'avantage de permettre l'isolation de chaque intermédiaire de synthèse. Son inconvénient était la difficulté à réaliser les substitutions nucléophiles sur le silicium.

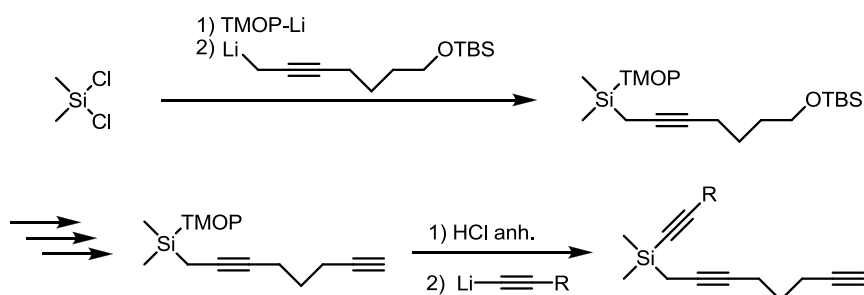


La deuxième synthèse s'est donc basée sur le dichlorométhylsilane, plus réactif vis-à-vis des nucléophiles. Cette méthode nous a permis de synthétiser différents type de silanes polyinsaturés mais sa linéarité nous a semblée pénalisante à long terme.



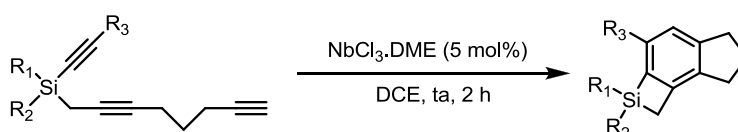


Une troisième et dernière synthèse a donc été développée. Au cours de celle-ci, l'alkyne sur le silicium est introduit lors de la dernière étape. Ainsi, à partir du même intermédiaire, différents silanes polyinsaturés peuvent être préparés.



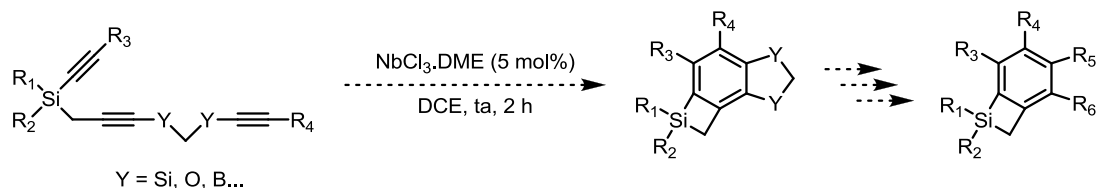
L'optimisation possible de cette dernière synthèse consisterait à remplacer le groupement protecteur TMOP par un groupement DMOP, moins sensible aux acides, évitant ainsi la dégradation du produit notamment lors des purifications sur colonne de silice.

Avec en main nos différents silanes polyinsaturés, nous avons pu développer une nouvelle voie d'accès aux benzosilacyclobutènes, ces derniers étaient jusque là préparés avec la méthode de Gilman. Au cours de notre étude, deux catalyseurs se sont montrés efficaces : le catalyseur de Wilkinson et le catalyseur au niobium  $\text{NbCl}_3 \cdot \text{DME}$ . Ce dernier montrant des avantages par rapport au catalyseur de Wilkinson la réaction de cycloaddition a été optimisée avec  $\text{NbCl}_3 \cdot \text{DME}$ . Il en ressort qu'avec 5 mol% de catalyseur à température ambiante, les benzosilacyclobutènes sont obtenus avec des rendements de bons à excellents. De plus, ces benzosilacyclobutènes peuvent être diversement substitués que se soit sur l'atome de silicium ou sur le noyau aromatique, ce qui représente une grande avancée.



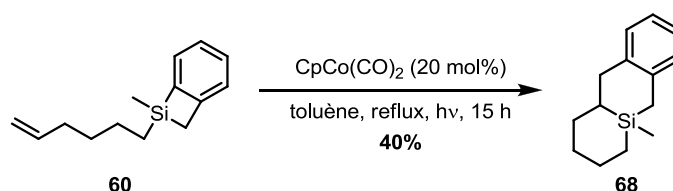
La suite des travaux consistera à synthétiser des benzosilacyclobutènes encore plus fonctionnalisés en introduisant des groupements sur l'alkyne terminal et en utilisant comme

lien une agrafe amovible. De cette façon des benzosilacyclobutènes totalement fonctionnalisés sur le noyau aromatique pourrait être préparés (Schéma 250).

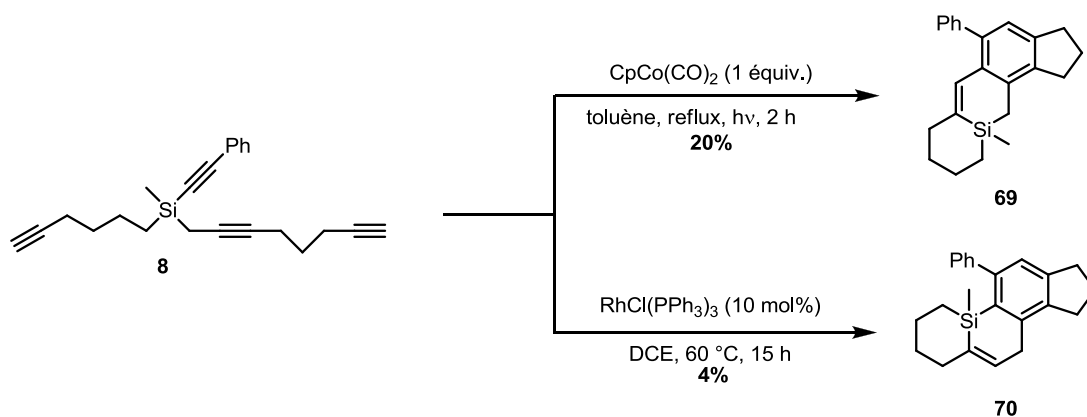


**Schéma 250**

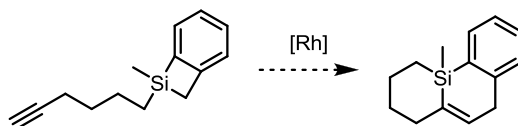
La seconde étape clé de notre cascade est l'extension du benzosilacyclobutène *via* l'addition oxydante régiosélective du métal dans la liaison Si-Csp<sup>3</sup>. Sur notre benzosilacyclobutène modèle possédant une fonction alcène terminal en bout de chaîne, seul le catalyseur CpCo(CO)<sub>2</sub> a réussi la réaction d'extension de cycle conduisant au silapolycycle linéaire.



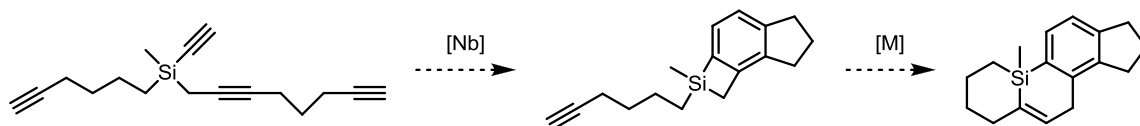
N'ayant pas pu synthétiser pour le moment le benzosilacyclobutène modèle possédant la fonction alcyne, nous avons étudié la réaction d'extension de cycle en présence d'alcyne directement dans la cascade cycloaddition [2+2+2]/extension de cycle. En présence de CpCo(CO)<sub>2</sub>, notre substrat silatétrayne conduit exclusivement au silapolycycle linéaire. Le catalyseur de Wilkinson quant à lui, permet d'accéder sélectivement au silapolycycle angulaire. Cela prouve qu'une cascade cycloaddition/extension de cycle sélective est une voie d'accès, qui plus est la première, au squelette des 10-silastéroïde.



Dans le but d'améliorer les rendements de celle-ci, la préparation du benzosilacyclobutène modèle possédant une fonction alcyne en bout de chaîne sera réalisée. Avec ce dernier, l'extension de benzosilacyclobutène avec un partenaire alcyne conduisant au silapolycycle angulaire sera étudiée plus en détail, notamment avec des catalyseurs au rhodium.



La catalyse au niobium de la réaction de cycloaddition [2+2+2] de silatétrayne, première étape notre cascade, sera également étudiée de façon plus approfondie étant donné les premiers résultats étonnants. La réalisation de cette étape à l'aide de niobium permettrait d'effectuer la cascade avec deux catalyseurs différents, et ainsi tirer profit des optimisations indépendantes des deux réactions clés de notre cascade.



# Partie expérimentale



# Supporting informations

## General remarks

All reactions were carried out in dry glassware under an argon atmosphere or using standard Schlenk techniques under an argon atmosphere. All solvents were purified prior to use following the guidelines of Perrin and Armarego.<sup>262</sup> THF was distilled under dry nitrogen atmosphere on benzophenone/sodium ketyl and subsequently degassed by argon bubbling or freeze pump. DCE was distilled from CaH<sub>2</sub> under dry argon atmosphere. Toluene was distilled from NaK<sub>2.8</sub> amalgam under dry argon atmosphere and subsequently degassed by argon bubbling or freeze pump. Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporatory. Deuterated NMR solvents were dried over molecular sieves. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on Merk 60 F254 silica gel plates using UV light ( $\lambda = 254$  nm) as visualizing agent and *para*-anisaldehyde solution. Chromatographic purification of products were accomplished using force-flow chromatography on Merk Geduran SI 60 Å (35 - 70  $\mu$ m) silica gel according to the method of Still.<sup>263</sup> Filtration through alumina were performed using aluminum oxide activated, neutral Brockmann I from Sigma-Aldrich. NMR spectra were recorded on Bruker 400 AVANCE or Bruker 300 AVANCE spectrometers and calibrated using undeuterated chloroform ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm and  $\delta_{\text{C}} = 77.16$  ppm) as internal references. The following abbreviations are used to designate multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, quint = quintet, br = broad signal. IR spectra were recorded on a Tensor 27 (ATR diamond) Bruker spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm<sup>-1</sup>). High Resolution Mass Spectra were recorded on Bruker micrTOF.

---

<sup>262</sup> Perrin, D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

<sup>263</sup> Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

## General procedure

### A: General procedure for the preparation of the 2,4,6-trimethoxyphenyllithium (TMOP-Li)

At rt to a solution of 1,3,5-trimethoxybenzene (1.0 equiv.) in THF ( $C = 0.3\text{M}$ ) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.0 equiv., 2.5M in hexane). After 30 min, the solution was used directly as TMOP-Li reagent ( $C \sim 0.27\text{M}$ ).

### B: General procedure for the preparation of the propargyllithium reagent

At  $-78^{\circ}\text{C}$  to solution of a methylalkyne (1.0 equiv.) in THF ( $C = 0.3\text{M}$ ) was added dropwise a solution of *s*-BuLi (1.0 equiv., 1.4M in cyclohexane). The mixture was stirred for 15 min at  $-78^{\circ}\text{C}$  and used directly as propargyllithium reagent ( $C \sim 0.25\text{M}$ ).

### C: General procedure for the preparation of lithium acetylide

At  $-78^{\circ}\text{C}$  to a solution of the desired alkyne (1.0 equiv.) in THF ( $C = 0.3\text{M}$ ) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.0 equiv., 2.5M). The mixture was stirred at the same temperature for 30 min and used directly as acetylide solution ( $C \sim 0.27\text{M}$ ).

### D: General procedure for the preparation of disubstituted(TMOP)propargylic silanes

At  $-78^{\circ}\text{C}$  to a solution of dichlorodimethylsilane (1.0 equiv.) in THF ( $0.3\text{M}$ ) was added dropwise a solution of TMOP-Li (1.0 equiv.). The mixture was allowed to warm-up at rt slowly and stirred overnight. Then the reaction mixture was cooled down to  $-78^{\circ}\text{C}$  and a freshly prepared solution of propargyllithium reagent (1.0 equiv.,  $0.3\text{M}$ ) was added. The mixture was allowed to warm-up at rt and stirred for 24h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**E: General procedure for the preparation of trisubstituted(TMOP)propargylic silanes**

At rt to a mixture of alkene (1.5 equiv. for 1-hexene, 5 equiv. for 1,5-hexadiene) and  $\text{PtO}_2$  (0.005 equiv.) was added the dichlorodimethyl (1.0 equiv,  $d = 1.105$ ). The mixture was diluted with THF ( $C = 0.3\text{M}$ ) and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . To this solution was added dropwise a solution of TMOP-Li (1.0 equiv.). The mixture was allowed to warm-up at rt slowly and stirred overnight. Then the reaction mixture was cooled down to  $-78^\circ\text{C}$  and a freshly prepared solution of propargyllithium reagent (1.0 equiv.,  $C = 0.3\text{M}$ ) was added. The mixture was allowed to warm-up at rt and stirred for 24h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**F: General procedure for the substitution of a TMOP group by an acetylene *via* the formation of chlorosilanes**

At  $0^\circ\text{C}$  to a solution of the silane (1.0 equiv.) in THF ( $C = 0.3\text{M}$ ) was added dropwise a solution of anhydrous  $\text{HCl}$  (1.0 equiv.,  $2\text{M}$  in diethyl ether) and the mixture was stirred for 30 min. At the same temperature a solution of the desired lithium acetylide (1.2 equiv.) was added dropwise and the mixture stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**G: General procedure for alcohol THP deprotection**

At rt to a solution of the THP protected alcohol in methanol ( $0.1\text{ g/mL}$ ) was added a spatula tip of PTSA and the mixture was stirred until complete conversion (followed by TLC). The reaction mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted 5 times with DCM. The combined organic layer was washed with  $\text{NaCl}$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.



**H: General procedure for alcohol TBS deprotection in presence of a TMOP group**

At 0°C to a solution of the TBS protected alcohol in THF (0.3M) was added a solution of TBAF (1 equiv., 1M in THF). The mixture was allowed to warm-up at rt slowly and stirred overnight. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**I: General procedure for the alcohol oxidation using Parikh-Doering conditions**

At 0°C to a solution of the alcohol (1 equiv.) in DCM was added DMSO (12 equiv.), TEA (6 equiv.) and then sulfur trioxide pyridine complex (3 equiv.). The mixture was stirred at 0°C until complete conversion (followed by TLC). The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**J: General procedure for the Colvin homologation**

At -78°C to a solution of (trimethylsilyl)diazomethane (1.2 equiv.) in THF (0.3M) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.1 equiv., 2.5M in hexane). The mixture was stirred at the same temperature for 30 min. This solution was added to a cooled (-78°C) solution of aldehyde (1.0 equiv.) in THF (0.3M). The mixture was allowed to warm up at rt slowly and stirred overnight. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

**K: General procedure for the Bestman-Ohira homologation**

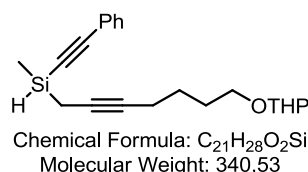
At rt to a solution of the aldehyde (1.0 equiv.) and the Bestman-Ohira reagent (1.2 equiv.) in MeOH (0.3M) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.). The mixture was stirred until complete conversion. The reaction mixture was diluted in H<sub>2</sub>O and the aqueous layer was extracted 5

times with diethyl ether. The combined organic layer was washed with NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE as eluent yielding the corresponding silane.

### L: General procedure for the niobium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition

In a glovebox, a Schlenk flask was charged with NbCl<sub>5</sub>.DME (5 mol%), removed from the glovebox and attached to a vacuum manifold. Under an argon atmosphere, a degassed (freeze-pump) solution of silatriyne (1 equiv.) in DCE (C = 0.4M) was added to the complex and the resulting mixture was stirred at rt for 2h. The reaction mixture was diluted in pentane (4 mL) and filtered over a pad neutral alumina (Brockman I). The solvent was removed under reduced pressure yielding to the corresponding pur benzosilacyclobutenes.

## Synthesis and characterization of the compounds



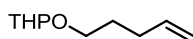
**Methyl(phenylethynyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)silane (1).** To a cooled (-78°C) solution of phenylacetylene (1.04 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (30 mL) was added dropwise a solution of methylmagnesium bromide (3.70 mL, 2.7M, 10.0 mmol, 1 equiv.) and the mixture was stirred at cooled temperature for 30 min. The solution was added by canula to a cooled (-78°C) solution of dichloromethylsilane (1.05 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) in THF (30 mL) and the mixture was allowed to warm up at rt for 3h. The solution was cooled to -78°C and a solution of propargyllithium reagent (10.0 mmol, 1 equiv. in THF at -78°C) was canulated. The mixture was stirred and allowed to warm up at rt for 2h. The reaction mixture was diluted in diethyl ether, quenched with NH<sub>4</sub>Cl, washed with NaCl, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed in vacuum. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: petroleum ether/diethyl ether; 95:5) to give colorless oil (1.34 g) as a mixture of **1** (25%) and the starting methylalkyne (25%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.73 (dt, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.38 (dt, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.87 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.47 (m, 6H), 0.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.2 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 122.7, 107.5, 98.9, 89.1, 80.2, 75.8, 67.2, 62.4, 30.9, 29.0, 26.2, 25.7, 19.8, 18.9, 4.5, -4.9.

HRMS: calcd for [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>SiNa] 363.1751 found 363.1741

IR (neat): 2941, 2868, 2162, 1735, 1488, 1441, 1352, 1262, 1136, 1118, 1061, 1020, 883, 844, 782, 757, 690 cm<sup>-1</sup>.

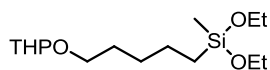


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 170.25

**5-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-pentene, alkene A.** Prepared according to the literature.<sup>264</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.96 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.40 (dt, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.45 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 114.6, 98.83, 66.9, 62.3, 30.8, 30.4, 29.0, 25.5, 19.6.



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si  
Molecular Weight: 304.50

**Diethoxy(methyl)(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)silane (2).** To a mixture of **alkene A** (1.702 g, 10.00 mmol, 1.0 equiv.) and diethoxymethylsilane (1.453 g, 10.5 mmol, 1.05 equiv.) was added platinum dioxide (0.023 g, 0.10 mmol, 0.01 equiv.) and the mixture was stirred overnight at room temperature. Then the crude was filtered over charcoal and rinsed with ethanol. The solvent was removed under reduced pressure to give 2.787 g of pur **2** as colorless oil (92% yield).

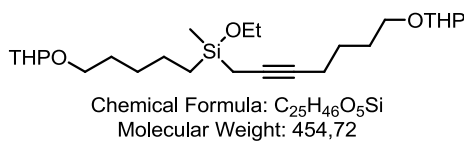
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 5H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.45 (m, 7H), 1.45 – 1.30 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.67 – 0.56 (m, 2H), 0.10 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 99.0, 67.8, 62.5, 58.3 (2C), 31.0, 30.1, 29.7, 25.7, 23.0, 19.9, 18.6 (2C), 14.0, -4.7.

<sup>264</sup> Carballeira, N. M.; Miranda, C.; Parang, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5699-5700.

HRMS: calc. for  $[C_{15}H_{32}O_4SiNa]$  327.1932 found 327.1950

IR (neat): 2922, 2852, 1454, 1440, 1388, 1352, 1323, 1257, 1117, 1103, 1076, 1033, 1019, 950, 905, 867, 795, 768  $cm^{-1}$ .



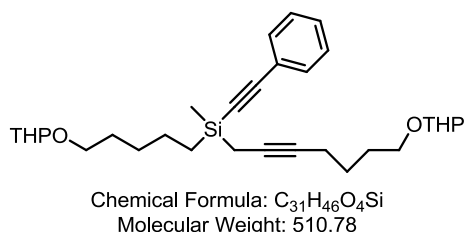
**Ethoxy(methyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)silane (3)**. To a solution of diethoxysilane **2** (7.758 g, 25.48mmol, 1 equiv.) in THF (120 mL) was added a solution of propargyllithium reagent freshly prepared from general procedure B (25.48 mmol, 1 equiv.) in THF and the mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was quenched with  $NH_4Cl$  and diluted with ether. The organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over  $MgSO_4$ , then filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE (8:2) as eluent yielding the silane **3** as colorless oil (4.636 g, 40% yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.60 – 4.53 (m, 2H), 3.86 (td,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 4H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.46 (m, 18H), 1.45 – 1.34 (m, 4H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 0.18 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  99.0, 98.9, 79.2, 76.6, 67.7, 67.2, 62.5, 62.4, 59.0, 30.9 (2C), 30.1, 29.6, 29.1, 26.3, 25.7 (2C), 23.0, 19.8 (2C), 19.0, 18.7, 14.7, 5.7, -4.0.

HRMS: calc. for  $[C_{25}H_{46}O_5Si]$  454.3115 ; found 454.3107

IR (neat): 2936, 2868, 1440, 1352, 1254, 1201, 1164, 1135, 1117, 1076, 1032, 948, 905, 868, 812  $cm^{-1}$ .



**Methyl(phenylethynyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)(5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl)silane (4)**. To a solution of ethoxysilane **3** (4.636 g, 10.20 mmol, 1 equiv.) in THF (50 mL) was added a solution of lithium phenylacetylide (30.59 mmol, 3

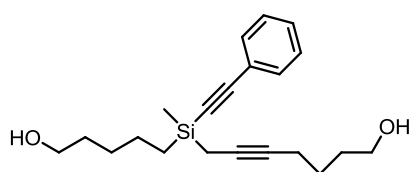
equiv.) in THF (freshly prepared from general procedure C) and the mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and diluted with ether. The organic layer was washed with brine. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , then filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE (2:8) to give **4** as colorless oil (3.308 g, 63% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 4.59 – 4.54 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.42 (m, 22H), 0.86 – 0.75 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.3 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 123.0, 106.7, 99.0 (2C), 91.5, 79.7, 76.5, 67.8, 67.3, 62.5 (2C), 31.0 (2C), 30.0, 29.7, 29.1, 26.3, 25.7 (2C), 23.8, 19.9, 19.8, 19.0, 14.3, 5.8, -3.6.

HRMS : calcd for  $[\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}]$  533.3058 found 533.3065

IR (neat) : 2939, 2920, 2869, 2157, 1488, 1454, 1440, 1351, 1252, 1201, 1184, 1136, 1117, 1076, 1033, 1020, 969, 905, 868, 840, 813, 788, 757, 690  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$   
Molecular Weight: 342.55

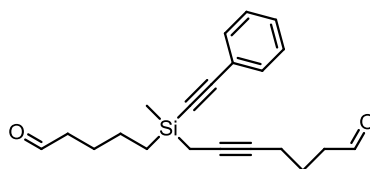
**7-((5-hydroxypentyl)(methyl)(phenylethynyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (5).** Prepared according to general procedure G from silane **4** (3.31 g, 6.48 mmol) to obtain **5** as colorless oil (2.16 g, 97%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EA, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.62 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 2.19 (tt,  $J$  = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 1.93 (br, 2H), 1.73 – 1.40 (m, 12H), 0.87 – 0.76 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.2 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 123.0, 106.8, 91.4, 79.6, 76.7, 63.0, 62.6, 32.5, 32.1, 29.3, 25.7, 23.6, 19.0, 14.2, 5.8, -3.5.

HRMS : calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}]$  365.1907 found 365.1902

IR (neat) : 3315, 2927, 2859, 2156, 1488, 1442, 1251, 1220, 1170, 1054, 1027, 971, 930, 937, 789, 756, 690  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{21}H_{26}O_2Si$   
Molecular Weight: 338,52

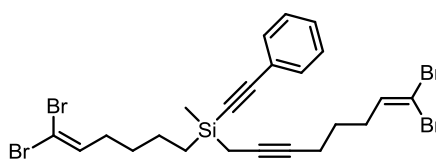
**7-(methyl(5-oxopentyl)(phenylethynyl)silyl)hept-5-ynal (6).** At 0°C to a solution of the diol **5** (2.162 g, 6.31 mmol, 1 equiv.) in DCM (50 mL) was added DMSO (11 mL, 151 mmol, 24 equiv.), TEA (11 mL, 75.7 mmol, 12 equiv.), and  $SO_3$ .pyridin (6.15 g, 37.9 mmol, 6 equiv.). The mixture was stirred at 0°C until complete conversion (followed by TLC). The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of ethyl acetate and petroleum ether (15:85) as eluent yielding the silane **6** as colorless oil (1.768 g; 83% yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 2.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 4H), 1.68 – 1.64 (m, 2H), 1.53 (quint.,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.89 – 0.74 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  202.8, 202.3, 132.2 (2C), 129.0, 128.5 (2C), 122.9, 107.1, 91.0, 78.6, 77.4, 43.8, 43.1, 25.7, 23.6, 22.0, 18.7, 14.3, 5.8, -3.5.

HRMS: calcd for  $[C_{22}H_{30}O_3SiNa]$  393.1856 found 393.1859

IR (neat): 2924, 2853, 2157, 1704, 1488, 1441, 1409, 1253, 1220, 1175, 1152, 1069, 1026, 917, 837, 789, 757, 735, 690, 640, 600  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{23}H_{26}Br_4Si$   
Molecular Weight: 650,15

**(6,6-dibromohex-5-enyl)(8,8-dibromooct-7-en-2-ynyl)(methyl)(phenylethynyl)silane (7).**

To a cooled (0°C) solution of triisopropyl phosphate (3.1 mL, 11.8 mmol, 8 equiv.) in DCM (1.5 mL) was added dropwise a solution of a mixture of  $CBr_4$  (2.0 g, 5.91 mmol, 4 equiv.) and dialdehyde **6** (0.5 g, 1.48 mmol, 1 equiv.) in DCM (6 mL). The mixture was stirred at 0°C for 45 min, quenched with a saturated solution of  $NaHCO_3$ , diluted in diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered, and the solvent was removed under

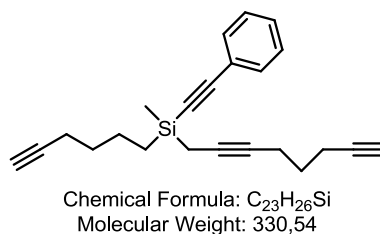
reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of pentane and diethyl ether (99:1) to give **7** as colorless oil (0.899 g; 93% yield) with inseparable impurities.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 6.45 – 6.32 (m, 2H), 2.32 – 2.05 (m, 8H), 1.59 – 1.47 (m, 6H), 0.90 – 0.69 (m, 2H), 0.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8 (2C), 132.2 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 122.9, 107.0, 91.1, 88.8 (2C), 78.8, 77.4, 32.3, 31.1, 27.6, 23.4, 23.4, 18.7, 14.1, 5.8, -3.5.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Br}_4\text{SiNa}]$  672.8394 found 672.6351 (Monoisotopic Ion Mass)

IR (neat): 2922, 2855, 2157, 1487, 1441, 1252, 1220, 1176, 1069, 1026, 1000, 914, 869, 837, 784, 755, 689  $\text{cm}^{-1}$ .



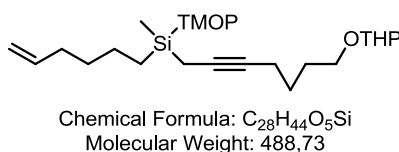
**Hex-5-ynyl(methyl)(octa-2,7-diynyl)(phenylethynyl)silane (8).** Prepared according to general procedure J from silane **6** (6.60 g, 19.5 mmol) to obtain **8** as colorless oil (2.97 g, 46%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 4H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 1.94 (td,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 8H), 0.89 – 0.74 (m, 2H), 0.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.2 (2C), 128.9, 128.3 (2C), 122.9, 106.9, 91.1, 84.6, 84.0, 78.6, 77.0, 68.7, 68.4, 31.9, 28.3, 23.0, 18.2 (2C), 17.6, 13.8, 5.7, -3.6.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  353.1696, found 353.1699

IR (neat): 3295, 3056, 2933, 2860, 2222, 2157, 2117, 2031, 1594, 1574, 1488, 1442, 1433, 1405, 1345, 1327, 1310, 1252, 1220, 1169, 1070, 1040, 1026, 990, 917, 897, 835, 792, 757, 690, 629  $\text{cm}^{-1}$ .



**Hex-5-enyl(methyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)(2,4,6-**

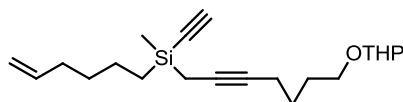
**trimethoxyphenyl)silane (9).** Prepared according to general procedure E on 10.0 mmol scale, the silane **9** was obtained as colorless oil (3.92 g, 80%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 4:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (s, 2H), 5.78 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 7H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.16 (td,  $J = 6.7, 3.5$  Hz, 2H), 2.01 (q,  $J = 7.0, 6.4$  Hz, 2H), 1.89 – 1.44 (m, 12H), 1.44 – 1.30 (m, 4H), 0.94 – 0.80 (m, 2H), 0.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5 (2C), 163.4, 139.5, 113.9, 103.3, 98.8, 90.4 (2C), 79.1, 78.1, 67.2, 62.3, 55.2 (3C), 33.7, 33.0, 30.9, 29.0, 26.4, 25.6, 23.7, 19.7, 19.0, 15.2, 6.4, -2.5.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SiNa}]$  511.2850 found 511.2862

IR (neat): 2920, 2851, 1596, 1575, 1452, 1401, 1323, 1220, 1203, 1154, 1118, 1092, 1074, 1034, 1020, 949, 906, 812, 634  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$   
Molecular Weight: 346.58

**Ethynyl(hex-5-enyl)(methyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)silane (10).**

Prepared according to general procedure F from silane **9** (1.69 g, 3.46 mmol) to obtain **10** as colorless oil (0.667 g, 56%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5).

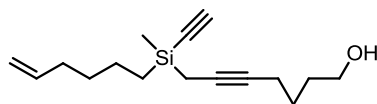
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.93 – 4.88 (m, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.47 (m, 8H), 1.46 – 1.38 (m, 4H), 0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.23 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 114.4, 98.8, 94.7, 87.4, 79.7, 75.9, 67.1, 62.3, 33.5, 32.4, 30.8, 29.0, 26.2, 25.6, 23.1, 19.7, 18.9, 13.8, 5.5, -3.9.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}]$  369.2220 found 369.2230

IR (neat): 3272, 2922, 2852, 2033, 1730, 1640, 1454, 1438, 1352, 1254, 1202, 1137, 1118, 1076, 1062, 1034, 1020, 1000, 907, 867, 800, 759, 672, 580  $\text{cm}^{-1}$ .





Chemical Formula:  $C_{16}H_{26}OSi$   
Molecular Weight: 262,46

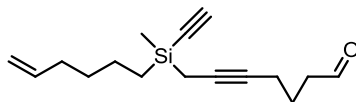
**7-(ethynyl(hex-5-enyl)(methyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (11).** Prepared according to general procedure G from silane **10** (0.562 g, 1.62 mmol) to obtain **11** as colorless oil (0.327 g, 77%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.81 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.00 (ddt,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 4.94 (ddt,  $J = 10.2, 2.2, 1.2$  Hz, 1H), 3.67 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.19 (tt,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 4H), 1.50 – 1.41 (m, 4H), 0.81 – 0.68 (m, 2H), 0.25 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.9, 114.38, 94.8, 87.3, 79.6, 76.0, 62.4, 33.4, 32.36, 31.9, 25.5, 23.0, 18.7, 13.7, 5.4, -4.0.

HRMS: calcd for  $[C_{16}H_{26}OSiNa]$  285.1645 found 285.1662

IR.(neat): 3400, 3269, 2925, 2857, 2034, 1728, 1640, 1458, 1407, 1256, 1170, 1056, 911, 801, 737, 673, 575  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{16}H_{24}OSi$   
Molecular Weight: 260,45

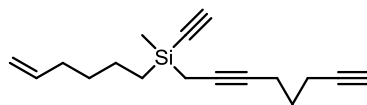
**7-(ethynyl(hex-5-enyl)(methyl)silyl)hept-5-ynal (12).** Prepared by a sequence according to general procedure E, F, G, then I on 140 mmol the silane **12** was obtained as colorless oil (15.0 g, 41% from  $MeSiHCl_2$ , 6 steps) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.79 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 1H), 2.58 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (tt,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.80 (quint.,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.60 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 4H), 0.82 – 0.66 (m, 2H), 0.25 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  202.2, 139.0, 114.5, 94.8, 93.1, 87.3, 78.6, 43.0, 33.5, 32.5, 23.1, 21.8, 18.5, 13.9, 5.5, -3.8.

HRMS: calcd for  $[C_{17}H_{28}O_2SiNa]$  315.1751 found 315.1746

IR.(neat) : 3262, 2926, 2838, 2033, 1722, 1592, 1479, 1458, 1425, 1253, 1205, 1192, 1149, 1067, 942, 911, 820, 681  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Si}$   
Molecular Weight: 256.46

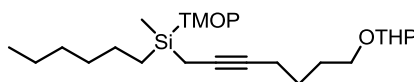
**Ethynyl(hex-5-enyl)(methyl)(octa-2,7-diynyl)silane (13).** Prepared according to general procedure J from silane **12** (6.46 g, 24.8 mmol) to obtain **13** as colorless oil (3.15 g, 52%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 4.99 (dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 4.93 (ddt,  $J = 10.2, 2.2, 1.2$  Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.30 (td,  $J = 7.0, 2.6$  Hz, 2H), 2.26 (tt,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.68 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.60 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 4H), 0.79 – 0.69 (m, 2H), 0.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 114.4, 94.7, 87.3, 83.9, 78.7, 76.7, 68.7, 33.5, 32.5, 28.3, 23.1, 18.2, 17.6, 13.8, 5.5, -3.9.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{SiNa}]$  279.1539 found 279.1532

IR.(neat) : 3271, 2956, 2841, 2034, 1640, 1433, 1344, 1254, 1170, 1094, 1004, 911, 853, 821, 800, 761, 674, 626, 578  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$   
Molecular Weight: 490.75

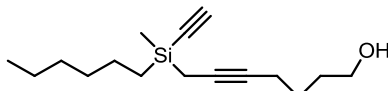
**Hexyl(methyl)(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)silane (14).** Prepared according to general procedure E on 140 mmol scale, the crude silane **14** was obtained as oil and used without purification.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (s, 2H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.38 (dt,  $J = 9.7, 6.3$  Hz, 1H), 2.17 (tt,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.78 (dt,  $J = 8.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 3H), 1.62 – 1.47 (m, 6H), 1.38 – 1.20 (m, 8H), 0.92 – 0.81 (m, 5H), 0.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6 (2C), 163.4, 103.5, 98.8, 90.4 (2C), 79.2, 78.1, 67.2, 62.3, 55.3, 55.2 (2C), 33.4, 31.8, 30.9, 29.0, 26.4, 25.7, 24.1, 22.8, 19.73, 19.0, 15.4, 14.3, 6.5, -2.5.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}]$  513.3007 found 513.2997

IR (neat): 2920, 2853, 1595, 1575, 1452, 1401, 1324, 1220, 1204, 1153, 1118, 1092, 1064, 1034, 1020, 950, 905, 867, 812, 681, 634  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 264.48

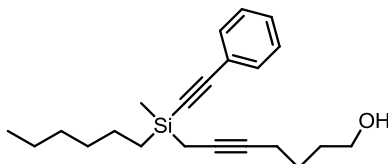
**7-(ethynyl(hexyl)(methyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (15).** Prepared according to general procedure F then G on 70.0 mmol scale, the crude silane **15** was obtained as oil and used without purification.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.19 (tt,  $J = 7.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 6H), 1.46 – 1.22 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.79 – 0.65 (m, 2H), 0.25 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.6, 87.6, 79.6, 76.3, 62.6, 33.0, 32.0, 31.6, 25.6, 23.5, 22.7, 18.8, 14.2, 14.0, 5.5, -3.9.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OSiNa}]$  287.1802 found 287.1807

IR (neat): 3292, 2957, 2922, 2856, 2034, 1610, 1594, 1514, 1467, 1455, 1434, 1409, 1378, 1331, 1254, 1226, 1205, 1183, 1153, 1128, 1103, 1062, 1029, 953, 890, 820, 800, 758, 728, 673, 644, 582  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 340.57

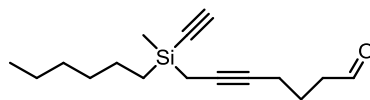
**7-(hexyl(methyl)(phenylethynyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (16).** Prepared according to general procedure F then G on 70.0 mmol scale, the crude silane **16** was obtained as oil and used without purification.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 3.69 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.20 (tt,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2H), 1.76 – 1.43 (m, 6H), 1.43 – 1.23 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.83 – 0.74 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.1 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 123.0, 106.6, 91.5, 79.4, 76.6, 62.5, 32.9, 31.9, 31.6, 25.6, 23.7, 22.7, 18.8, 14.2, 14.2, 5.7, -3.7.

HRMS: calcd  $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{OSiNa}]$  363.2115 found 363.2100

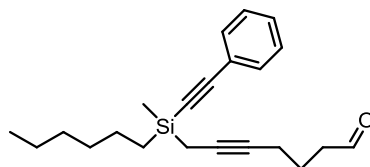
**IR (neat):** 3310, 2922, 2854, 2157, 1594, 1488, 1455, 1440, 1408, 1331, 1252, 1221, 1204, 1153, 1128, 1059, 1027, 953, 835, 788, 756, 725, 690  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 262,46

**7-(ethynyl(hexyl)(methyl)silyl)hept-5-ynal (17).** Prepared according to general procedure I from crude silane **15** (70.0 mmol) to obtain **17** as colorless oil (6.96 g, 38% over 6 steps) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.80 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.58 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (ddd,  $J = 9.5, 6.8, 2.7$  Hz, 2H), 1.80 (quint.,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.60 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.47 – 1.23 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.82 – 0.64 (m, 2H), 0.25 (s, 3H).



Chemical Formula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 338,56

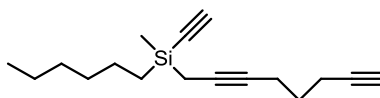
**7-(hexyl(methyl)(phenylethynyl)silyl)hept-5-ynal (18).** Prepared according to general procedure I from silane **16** (70.0 mmol) to obtain **18** as colorless oil (10.9 g, 46%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.72 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 2.57 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 2H), 2.23 (tt,  $J = 6.8, 2.7$  Hz, 2H), 1.79 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.62 – 1.24 (m, 8H), 0.89 (t, 3H), 0.84 – 0.73 (m, 2H), 0.30 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  202.2, 132.2 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 123.0, 106.7, 93.1, 91.5, 78.4, 43.0, 33.0, 31.7, 23.7, 22.7, 21.9, 18.6, 14.4, 14.3, 5.8, -3.5.

**HRMS:** calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}]$  393.2220 found 393.2231

**IR (neat):** 2957, 2923, 2854, 2157, 1734, 1593, 1487, 1478, 1458, 1251, 1205, 1151, 1067, 943, 835, 817, 757, 690  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 258,47

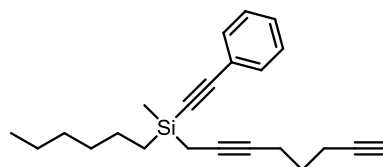
**Ethynyl(hexyl)(methyl)(octa-2,7-diynyl)silane (19).** Prepared according to general procedure J from silane **17** (6.96 g, 26.5 mmol) to obtain **19** as colorless oil (1.93 g, 28%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (s, 1H), 2.31 (td,  $J = 7.0, 2.5$  Hz, 2H) 2.30-2.24 (m, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.69 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.60 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 1.46 – 1.23 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.24 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.6, 87.4, 83.9, 78.6, 76.7, 68.7, 33.0, 31.6, 28.3, 23.5, 22.7, 18.2, 17.6, 14.2, 14.0, 5.5, -3.9.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  281.1696 found 281.1689

IR (neat): 3292, 2956, 2923, 2872, 2856, 2035, 1455, 1434, 1405, 1379, 1345, 1312, 1292, 1254, 1181, 1140, 1100, 1045, 966, 958, 890, 800, 762, 674, 631, 578, 424, 384, 336,  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Si}$   
Molecular Weight: 334.57

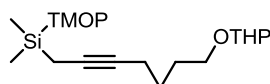
**Hexyl(methyl)(octa-2,7-diynyl)(phenylethynyl)silane (20).** Prepared according to general procedure J from silane **18** (10.9 g, 32.3 mmol) to obtain **20** as colorless oil (6.82 g, 63%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 2.33 (td,  $J = 7.2, 2.6$  Hz, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 2H), 1.94 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.70 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.67 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.56 – 1.17 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 – 0.71 (m, 2H), 0.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.2 (2C), 128.8, 128.3 (2C), 123.1, 106.7, 91.5, 84.0, 78.49, 77.2, 68.7, 33.0, 31.7, 28.3, 23.7, 22.8, 18.2, 17.6, 14.3 (2C), 5.8, -3.6.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{SiLi}]$  341.2272 found 341.2268

IR (neat): 3309, 2955, 2922, 2871, 2855, 2159, 1488, 1455, 1443, 1434, 1405, 1378, 1345, 1311, 1292, 1252, 1220, 1179, 1098, 1070, 1027, 996, 958, 915, 835, 791, 756, 726, 689, 630, 536, 436, 394, 336, 250, 238, 224  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$   
Molecular Weight: 420.61

**Dimethyl(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)silane**

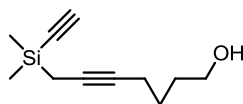
**(21).** Prepared according to general procedure D on 140 mmol scale, the crude silane **21** was obtained as oil and used without purification. A sample was purified for characterization.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.05 (s, 2H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.38 (dt,  $J = 9.7, 6.3$  Hz, 1H), 2.18 (tt,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.76 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.62 – 1.46 (m, 6H), 0.34 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5 (2C), 163.5, 104.0, 98.9, 90.5 (2C), 79.1, 78.3, 67.3, 62.4, 55.3 (3C), 30.9, 29.1, 26.5, 25.7, 19.8, 19.0, 7.7, -0.9 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}]$  443.2224 found 443.2221

IR (neat): 2999, 2957, 2941, 2869, 2838, 2221, 1619, 1604, 1593, 1479, 1456, 1427, 1352, 1322, 1253, 1205, 1151, 1118, 1065, 1033, 1020, 968, 843, 905, 866, 839, 816, 798, 749, 681, 620  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 194.35

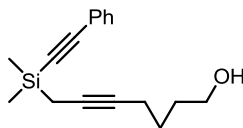
**7-(ethynyldimethylsilyl)hept-5-yn-1-ol (22).** Prepared according to general procedure D, F then G on 46.0 mmol scale, the silane **22** was obtained as colorless oil (7.00 g, 77%, 4 steps) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.20 (tt,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.61 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 0.27 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94.3, 88.1, 79.7, 76.2, 62.7, 32.0, 25.6, 18.8, 6.8, -2.3 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OSiNa}]$  217.1019 found 217.1016

IR (neat): 3292, 2957, 2922, 2856, 2034, 1610, 1594, 1514, 1467, 1455, 1435, 1409, 1378, 1331, 1254, 1226, 1205, 1183, 1153, 1128, 1103, 1062, 1029, 953, 890, 820, 800, 758, 728, 673, 644, 582  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 270.44

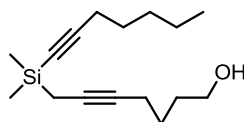
**7-(dimethyl(phenylethynyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (23).** Prepared according to general procedure F then G on 63.0 mmol scale, the silane **23** was obtained as colorless oil (17.0 g, 100%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 3.63 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (tt,  $J$  = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 0.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.2 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 122.9, 106.3, 92.1, 79.5, 76.7, 62.7, 32.0, 25.7, 18.9, 7.1, -2.0 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{OSiNa}]$  293.1332 found 293.1327

IR (neat): 3329, 2960, 2938, 2862, 2839, 2158, 1610, 1592, 1487, 1441, 1395, 1331, 1250, 1220, 1204, 1174, 1152, 1126, 1068, 1056, 1026, 979, 815, 720, 641, 593  $\text{cm}^{-1}$ .

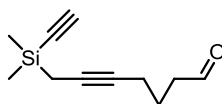


Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 264.48

**7-(hept-1-ynyldimethylsilyl)hept-5-yn-1-ol (24).** Prepared according to general procedure F then G on 46.0 mmol scale, the silane **24** was obtained as colorless oil (7.10 g, 59%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 4H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 4H), 1.56 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 4H), 0.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.22 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.2, 82.3, 79.2, 77.0, 62.7, 32.0, 31.1, 28.4, 25.7, 22.3, 20.0, 18.9, 14.1, 7.3, -1.9 (2C).

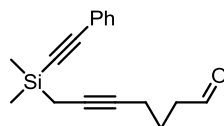


Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 192.33

**7-(ethynyldimethylsilyl)hept-5-ynal (25).** Prepared according to general procedure I from silane **22** (7.00 g, 36.0 mmol) to obtain **25** as colorless oil (6.30 g, 89%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.57 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.22 (tt,  $J = 6.7, 2.6$  Hz, 2H), 1.79 (quint.,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.59 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 0.26 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.2, 94.4, 88.0, 78.6, 77.2, 43.0, 21.8, 18.5, 6.8, -2.3 (2C).



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 268.43

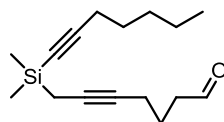
**7-(dimethyl(phenylethynyl)silyl)hept-5-ynal (26).** Prepared according to general procedure I from silane **23** (7.00 g, 25.9 mmol) to obtain **26** as colorless oil (4.51 g, 64%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 2.58 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 2H), 2.25 (tt,  $J = 6.7, 2.6$  Hz, 2H), 1.80 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 0.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.3, 132.1 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 122.9, 106.3, 91.9, 78.4, 77.7, 43.0, 21.9, 18.6, 7.1, -2.0 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OSiNa}]$  291.1176 found 291.1182

IR (neat): 2960, 2159, 1705, 1597, 1487, 1442, 1412, 1253, 1219, 1175, 1142, 1069, 1025, 916, 716, 642,  $594\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 262.46

**7-(hept-1-ynyldimethylsilyl)hept-5-ynal (27).** Prepared according to general procedure I from silane **24** (9.00 g, 34.0 mmol) to obtain **27** as colorless oil (6.40 g, 71%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

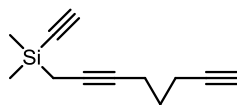
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.56 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 2H), 2.21 (tt,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 2.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.78 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.53 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 4H), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.20 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.2, 109.2, 82.1, 78.1, 77.9, 43.0, 31.1, 28.3, 22.3, 21.9, 19.9, 18.5, 14.1, 7.2, -1.9 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}]$  317.1907 found 317.1913



**IR (neat):** 2959, 2933, 2859, 2173, 1727, 1604, 1457, 1430, 1325, 1249, 1206, 1173, 1152, 1068, 1048, 1014, 990, 968, 895, 841, 793, 760, 719, 705, 680, 638, 578 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Si  
Molecular Weight: 188.34

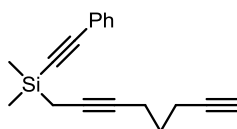
**Ethynyldimethyl(octa-2,7-diynyl)silane (28).** Prepared according to general procedure J from silane **25** (5.00 g, 26.0 mmol) to obtain **28** as colorless oil (1.76 g, 36%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2.42 (s, 1H), 2.31 (td,  $J$  = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.27 (tt,  $J$  = 6.9, 2.6 Hz, 2H), 1.94 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.69 (quint.,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.60 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 0.27 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  94.3, 88.0, 84.0, 78.8, 76.7, 68.7, 28.3, 18.2, 17.6, 6.8, -2.3 (2C).

**HRMS:** calcd for [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>Si<sub>2</sub>] 376.2043 found 376.3743

**IR (neat):** 3291, 2957, 2929, 2036, 1710, 1454, 1434, 1397, 1345, 1329, 1312, 1251, 1173, 1142, 1058, 838, 819, 798, 759, 677, 632, 573, 428, 337, 301, 248, 236, 220 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Si  
Molecular Weight: 264.44

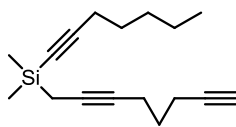
**Dimethyl(octa-2,7-diynyl)(phenylethynyl)silane (29).** Prepared according to general procedure J from silane **26** (2.68 g, 10.0 mmol) to obtain **29** as colorless oil (1.33 g, 50%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 2.33 (td,  $J$  = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 2.30 (tt,  $J$  = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 1.96 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 1.70 (quint.,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 0.35 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  132.2 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 123.0, 106.3, 92.0, 84.0, 78.6, 76.8, 68.7, 28.4, 18.2, 17.6, 7.1, -2.0 (2C).

**HRMS:** calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaSiNa] 287.1226 found: 287.1236.

**IR (neat):** 3307, 3081, 3057, 2956, 2934, 2905, 2841, 2158, 1598, 1573, 1487, 1443, 1432, 1395, 1345, 1328, 1311, 1250, 1220, 1176, 1142, 1125, 1069, 1026, 916, 852, 834, 816, 794, 756, 720, 690, 641, 623, 594 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>Si  
Molecular Weight: 258,47

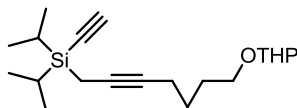
**Hept-1-ynyldimethyl(octa-2,7-diynyl)silane (30).** Prepared according to general procedure J from silane **27** (6.55 g, 25.0 mmol) to obtain **30** as colorless oil (3.01 g, 47%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (td, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 2.26 (tt, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.68 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 – 1.27 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.21 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 109.2, 84.0, 82.2, 78.3, 77.4, 68.6, 31.1, 28.4 (2C), 22.3, 20.0, 18.2, 17.6, 14.1, 7.3, -1.9 (2C).

HRMS: calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>SiNa] 281.1696 found : 281.1700

IR (neat): 3313, 3292, 2958, 2932, 2858, 2174, 1467, 1454, 1432, 1396, 1378, 1345, 1326, 1250, 1168, 1141, 1073, 1049, 1014, 990, 969, 896, 841, 816, 794, 760, 720, 702, 635, 577cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 334,57

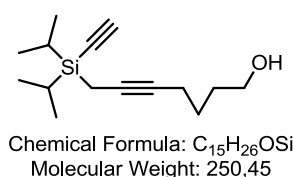
**Ethynyldiisopropyl(7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hept-2-ynyl)silane (31).** At -78°C to a solution of dichlorodiisopropylsilane (4.90 mL, 26.2 mmol, 1.0 equiv.) in THF (100 mL) was added dropwise a freshly prepared solution of desired propargyllithium reagent (26.2 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was allowed to warm-up at rt slowly and stirred overnight. Then the reaction mixture was cooled down to -78°C and a solution of ethynylmagnesium bromide (79 mL, 0.5 M, 39.3 mmol, 1.5 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm-up at rt and stirred for 24h. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using a mixture of PE and EE (eluent: PE-EE, 95:5) yielding the silane **31** as colorless oil (3.82 g, 44%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.63 – 4.52 (m, 1H), 3.86 (ddd,  $J$  = 11.1, 8.0, 3.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.16 (tt,  $J$  = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.62 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 1.61–1.47 (m, 6H), 1.19 – 1.02 (m, 2H), 1.11 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 12H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  98.8, 95.4, 85.3, 79.5, 76.3, 67.2, 62.3, 30.9, 29.1, 26.1, 25.7, 19.7, 18.9, 17.9 (2C), 17.8 (2C), 11.3 (2C), 1.0.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}]$  357.2220 found 357.2232

IR (neat): 3289, 2941, 2895, 2866, 2032, 1463, 1441, 1384, 1366, 1352, 1323, 1284, 1260, 1245, 1201, 1176, 1158, 1137, 1119, 1075, 1064, 1033, 996, 920, 905, 882, 869, 814, 744, 701, 664, 633, 562, 545, 459, 423, 380, 341, 263, 247, 231, 207  $\text{cm}^{-1}$ .



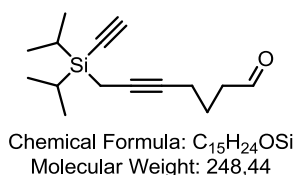
**7-(ethynyldiisopropylsilyl)hept-5-yn-1-ol (32).** To a solution of **31** (3.821 g, 11.4 mmol) in MeOH (50 mL) was added a spatula tip and the reaction was stirred at rt. After 2h the reaction was diluted in ether, washed with  $\text{NaHCO}_3$ , NaCl, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (eluent: PE-EE, 6:4) to give the silane **32** as colorless oil (2.22 g, 78% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.62 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.30 (br, 1H), 1.20 – 1.03 (m, 2H), 1.11 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 12H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  95.4, 85.3, 79.3, 76.6, 62.7, 32.1, 25.5, 18.9, 17.9 (2C), 17.8 (2C), 11.4 (2C), 1.0.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{OSiNa}]$  273.1645 found 273.1643

IR (neat): 3290, 2942, 2893, 2866, 2033, 1462, 1435, 1401, 1384, 1367, 1332, 1245, 1174, 1059, 1031, 997, 921, 882, 744, 718, 699, 662, 632, 561, 459, 419, 380, 342, 278, 269, 252, 239, 227, 217  $\text{cm}^{-1}$ .



**7-(ethynyldiisopropylsilyl)hept-5-ynal (33).** To a solution of the alcohol **32** (2.200 g, 8.78 mmol) in DCM (25 mL) at 0°C were added the TEA (7.5 mL, 52.7 mmol), the DMSO (7.5

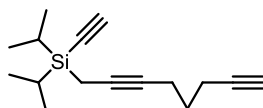
mL, 105 mmol) then the SO<sub>3</sub>.pyridine complex (4.28 g, 26.4 mmol). After 1h the reaction was diluted in ether, washed with NH<sub>4</sub>Cl, NaCl, then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude was purified on silica gel (eluent: PE-EE; 95:5) to give the silane **33** as colorless oil (2.181 g, quantitative).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.78 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.19 – 1.06 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.1, 95.5, 85.1, 78.2 (2C), 43.0, 21.7, 18.5, 17.9 (2C), 17.8 (2C), 11.4 (2C), 0.9.

HRMS: calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>OSiK] 287.1228 found 287.1237

IR (neat): 3270, 2944, 2893, 2866, 2033, 1710, 1463, 1436, 1407, 1386, 1366, 1332, 1286, 1244, 1175, 1143, 1068, 997, 920, 882, 800, 743, 664, 633, 561, 459, 419, 380, 340, 284, 269, 258, 228, 215 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>Si  
Molecular Weight: 244.45

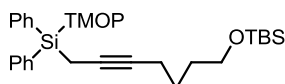
**Ethynyldiisopropyl(octa-2,7-diynyl)silane (34).** To a solution of trimethylsilyldiazomethane (5.3 mL, 2 M, 10.54 mmol) in THF (50 mL) at -78°C was added *n*BuLi (4.7 mL, 2.26 M, 10.54 mmol). After 30 min a solution of the aldehyde **33** (2.181 g, 8.78 mmol) in THF (50 mL) was added at the reaction mixture at -78°C and stirred overnight. Then the reaction was diluted in ether, washed with NH<sub>4</sub>Cl, NaCl, then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. After a flash chromatography over silica with pentane, the silane **34** (999 mg, 47%) was obtained as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (s, 1H), 2.29 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 2.24 (tt, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.67 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 95.5, 85.1, 84.0, 78.4, 77.0, 68.7, 28.2, 18.2, 17.9 (2C), 17.8 (2C), 17.7, 11.4 (2C), 1.0.

HRMS: calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>SiNa] 267.1539 found 267.1541

IR (neat): 3291, 2944, 2894, 2866, 2033, 1463, 1433, 1249, 1178, 1142, 997, 921, 882, 845, 744, 659, 628, 561, 547, 457, 380, 338.



Chemical Formula:  $C_{34}H_{46}O_4Si_2$   
Molecular Weight: 574.90

***tert*-butyl(7-(diphenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)hept-5-ynyloxy)dimethylsilane (35).**

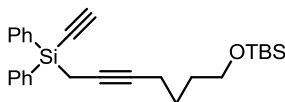
Prepared according to general procedure D using dichlorodiphenylsilane (10.8 mL, 50.0 mmol) to obtain **35** as colorless oil (17.4 g, 60%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5 then 9:1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.64 – 7.59 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 6.07 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 – 3.45 (m, 8H), 2.31 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 2H), 2.03 (tt,  $J$  = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 1.40 – 1.26 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.1 (2C), 164.3, 137.2 (2C), 135.2 (4C), 128.7 (2C), 127.2 (4C), 101.1, 93.1, 91.0 (2C), 79.4, 78.7, 62.9, 55.3, 55.2 (2C), 31.8, 26.1 (3C), 25.7, 18.9, 18.5, 7.4, -5.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{34}H_{46}O_4Si_2Na]$  597.2827 found 597.2830

IR (neat): 3068, 3048, 2951, 2930, 2857, 1595, 1575, 1462, 1453, 1428, 1403, 1361, 1328, 1292, 1254, 1220, 1205, 1154, 1105, 1090, 1038, 1006, 967, 950, 918, 834, 812, 775, 756, 733, 697, 663, 638, 582, 521, 499, 481, 453, 410, 371, 357, 322, 254  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{27}H_{36}OSi_2$   
Molecular Weight: 432.75

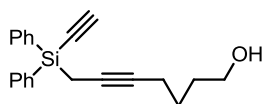
***tert*-butyl(7-(ethynyldiphenylsilyl)hept-5-ynyloxy)dimethylsilane (36).** Prepared according to general procedure F from silane **35** (9.07 g, 14.4 mmol) to obtain **36** as colorless oil (3.49 g, 56%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 3.54 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.1 (4C), 132.5 (2C), 130.3 (2C), 128.1 (4C), 97.4, 85.0, 81.2, 75.3, 62.8, 32.0, 26.1 (3C), 25.6, 18.8, 18.5, 5.8, -5.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{27}H_{36}OSi_2Na]$  455.2197 found 455.2195

IR (neat): 3271, 3073, 3053, 3016, 2954, 2931, 2887, 2859, 2040, 1712, 1591, 1473, 1465, 1431, 1391, 1363, 1334, 1256, 1177, 1110, 1008, 970, 941, 911, 836, 777, 760, 733, 697, 641, 615, 601, 504, 478, 400, 362, 320, 234  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{21}H_{22}OSi$   
Molecular Weight: 318.48

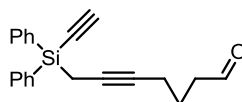
**7-(ethynyldiphenylsilyl)hept-5-yn-1-ol (37).** Prepared according to general procedure G from silane **36** (6.45 g, 14.9 mmol) to obtain **37** as colorless oil (4.21 g, 89%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (dt,  $J$  = 6.6, 1.5 Hz, 4H), 7.50 – 7.36 (m, 6H), 3.54 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 4H), 1.56–1.40 (m, 4H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.1 (4C), 132.4 (2C), 130.4 (2C), 128.1 (4C), 97.5, 84.9, 80.9, 75.7, 62.6, 31.8, 25.2, 2.8, 5.7.

HRMS: calcd for  $[C_{21}H_{22}OSiNa]$  341.1332 found 341.1325

IR (neat): 3267, 3072, 3051, 3026, 2939, 2879, 2037, 1715, 1591, 1489, 1455, 1431, 1393, 1333, 1308, 1265, 1179, 1115, 1058, 1030, 1000, 980, 929, 908, 759, 731, 716, 697, 639, 601, 507, 476, 450, 366, 310, 233  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{21}H_{20}OSi$   
Molecular Weight: 316.47

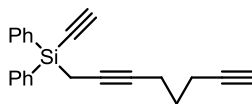
**7-(ethynyldiphenylsilyl)hept-5-ynal (38).** Prepared according to general procedure I from silane **37** (4.21 g, 13.2 mmol) to obtain **38** as colorless oil (3.09 g, 74%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 8:2).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 4H), 7.50 – 7.34 (m, 6H), 2.72 (s, 1H), 2.34 (td,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 4H), 1.67 (quint.,  $J$  = 6.9 Hz, 2H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  202.2, 135.0 (4C), 132.3 (2C), 130.4 (2C), 128.2 (4C), 97.5, 84.8, 79.8, 76.7, 42.7, 21.4, 18.4, 5.7.

HRMS: calcd for  $[C_{22}H_{24}O_2SiNa]$  371.1438 found 371.1446

IR (neat): 3266, 3070, 3050, 3024, 2937, 2036, 1705, 1589, 1487, 1429, 1392, 1305, 1263, 1241, 1178, 1114, 1068, 1029, 998, 924, 880, 800, 757, 732, 714, 695, 636, 599, 475, 425, 362, 313, 236, 208  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{22}H_{20}Si$   
Molecular Weight: 312.48

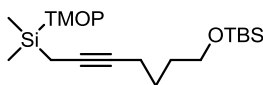
**Ethynyl(octa-2,7-diynyl)diphenylsilane (39).** Prepared according to general procedure J from silane **38** (3.09 g, 9.76 mmol) to obtain **39** as colorless oil (0.908 g, 30%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 – 7.62 (m, 4H), 7.53 – 7.31 (m, 6H), 2.72 (s, 1H), 2.27 (tt,  $J$  = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 2.19 (dd,  $J$  = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 2H), 1.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 1.60 (quint.,  $J$  = 7.0 Hz, 2H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  135.0 (4C), 132.3 (2C), 130.4 (2C), 128.1 (4C), 97.5, 84.8, 84.0, 80.0, 76.2, 68.6, 28.0, 18.1, 17.4, 5.8.

HRMS: calcd for  $[C_{22}H_{20}SiNa]$  335.1226 found 335.1219

IR (neat): 3289, 3070, 3050, 3025, 2950, 2935, 2907, 2036, 1589, 1487, 1452, 1429, 1392, 1345, 1329, 1311, 1263, 1252, 1111, 1067, 1029, 998, 846, 781, 757, 730, 714, 695, 633, 599, 554, 508, 473, 450, 426, 364, 337, 324, 311, 235  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{24}H_{42}O_4Si_2$   
Molecular Weight: 450.76

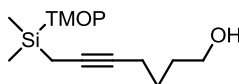
**tert-butyl(7-(dimethyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)hept-5-ynyloxy)dimethylsilane (40).** Prepared according to general procedure D using dichlorodimethylsilane (90.0 mmol) to obtain **40** as colorless oil (27.3 g, 67%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.61 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.77 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.42 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.35 (s, 6H), 0.05 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.5 (2C), 163.5, 104.0, 90.5 (2C), 79.0 78.4, 63.0, 55.3 (3C), 32.1, 26.1 (4C), 19.0, 18.5, 7.7, -0.9 (2C), -5.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{24}H_{42}O_4Si_2Na]$  473.2514 found 473.2518

IR (neat): 2952, 2930, 2899, 2857, 1595, 1577, 1463, 1453, 1435, 1401, 1361, 1325, 1290, 1250, 1219, 1205, 1154, 1119, 1092, 1042, 1006, 966, 951, 918, 833, 812, 773, 712, 661, 635, 468, 438, 399, 357, 322  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{18}H_{28}O_4Si$   
Molecular Weight: 336,50

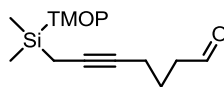
**7-(dimethyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)hept-5-yn-1-ol (41).** Prepared according to general procedure H from silane **40** (1.00 g, 2.06 mmol) to obtain **41** as colorless oil (0.505 g, 73%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.63 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.18 (tt,  $J = 6.7, 2.7$  Hz, 2H), 1.76 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 0.34 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.5 (2C), 163.5, 103.9, 90.5 (2C), 79.3, 78.1, 62.7, 55.3 (3C), 32.0, 25.8, 18.98, 7.7, -0.9 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{18}H_{28}O_4SiNa]$  359.1649 found 359.1648

IR.(neat): 3341, 2938, 2904, 2903, 2863, 2838, 1594, 1479, 1457, 1428, 1402, 1323, 1253, 1206, 1193, 1150, 1121, 1066, 893, 837, 817, 796, 750, 720, 681  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{18}H_{26}O_4Si$   
Molecular Weight: 334,48

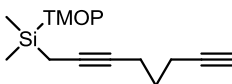
**7-(dimethyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)hept-5-ynal (42).** Prepared according to general procedure I from silane **41** (5.19 g, 15.4 mmol) to obtain **42** as colorless oil (4.13 g, 80%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 4:1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.74 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.49 (td,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 2H), 2.21 (tt,  $J = 6.7, 2.7$  Hz, 2H), 1.74 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 0.34 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  202.46, 166.53 (2C), 163.55, 103.70, 90.50 (2C), 80.34, 77.02, 55.29, 55.28 (2C), 42.95, 22.00, 18.58, 7.68, -0.80 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{19}H_{30}O_5SiNa]$  389.1755 found 389.1745

IR.(neat): 2957, 2901, 2836, 2720, 1721, 1595, 1574, 1452, 1401, 1325, 1244, 1220, 1203, 1154, 1117, 1092, 1037, 949, 812, 790, 707635, 609  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{19}H_{26}O_3Si$   
Molecular Weight: 330,49



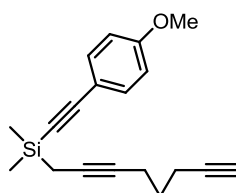
**Dimethyl(octa-2,7-diynyl)(2,4,6-trimethoxyphenyl)silane (43).** Prepared according to general procedure K from silane **42** (3.96 g, 11.8 mmol) to obtain **43** as white solid (3.54 g, 91%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.27 (tt,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.77 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 1.67 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.36 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5 (2C), 163.5, 103.8, 90.5 (2C), 84.2, 79.8, 77.1, 68.5, 55.2 (3C), 28.5, 18.3, 17.5, 7.7, -0.9 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}]$  353.1543 found 353.1541

IR.(neat): 3310, 2956, 2907, 2842, 1592, 1455, 1433, 1343, 1308, 1254, 1206, 1153, 1066, 838, 818, 797, 751, 723, 622  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 294.46

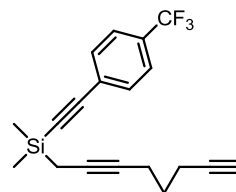
**((4-methoxyphenyl)ethynyl)dimethyl(octa-2,7-diynyl)silane (44).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **44** as colorless oil (0.621 g, 70%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 95:5).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.38 (m, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (td,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 2H), 2.30 (tt,  $J = 7.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.70 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 0.32 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 133.7 (2C), 115.1, 114.0 (2C), 106.5, 90.3, 84.0, 78.5, 77.3, 68.7, 55.4, 28.4, 18.2, 17.6, 7.2, -2.0 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSiNa}]$  317.1332 found 317.1339

IR.(neat): 3296, 2957, 2934, 2906, 2838, 2154, 1604, 1506, 1464, 1440, 1293, 1247, 1170, 1107, 1032, 856, 831, 813, 793, 756, 718, 630  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{Si}$   
Molecular Weight: 332.43

**Dimethyl(octa-2,7-diynyl)((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)silane (45).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **45** as colorless oil (0.460 g, 48%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

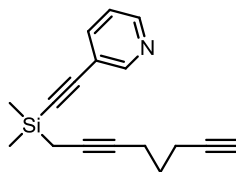
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (s, 4H), 2.32 (td,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 2H), 2.30 (tt,  $J = 7.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.70 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.68 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 0.35 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.4 (2C), 130.5 (d,  $J = 32.7$  Hz), 126.7, 125.30 (q,  $J = 3.6$  Hz, 2C), 124.0 (q,  $J = 202.9$  Hz), 104.6, 95.0, 84.0, 78.8, 76.8, 68.7, 28.3, 18.2, 17.6, 7.0, -2.2 (2C).

$^{19}\text{F}$  (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.92

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{SiNa}]$  355.1100 found 355.1113

IR (neat): 2960, 2908, 2843, 2163, 1614, 1434, 1405, 1321, 1252, 1220, 1167, 1125, 1104, 1066, 1016, 839, 818, 797, 760, 721, 655, 630, 618, 597  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NSi}$   
Molecular Weight: 265.42

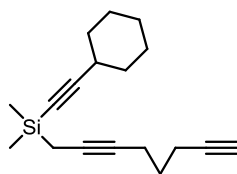
**3-((dimethyl(octa-2,7-diynyl)silyl)ethynyl)pyridine (46).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **46** as colorless oil (0.693 g, 86%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (dd,  $J = 2.1, 0.8$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 7.9, 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 2.29 (td,  $J = 7.2, 2.6$  Hz, 2H), 2.27 (tt,  $J = 7.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.92 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.67 (quint.,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.67 – 1.63 (m, 2H), 0.32 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 149.0, 139.0, 123.0, 120.1, 102.6, 96.1, 83.9, 78.7, 76.8, 68.7, 28.3, 18.1, 17.6, 6.9, -2.2 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NSi}]$  266.1360 found 266.1366

IR (neat): 3306, 3028, 2958, 2935, 2906, 2841, 2162, 1716, 1560, 1475, 1433, 1406, 1327, 1251, 1232, 1184, 1122, 1041, 1023, 854, 837, 818, 797, 760, 703, 625, 600  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{18}H_{26}Si$   
Molecular Weight: 270,48

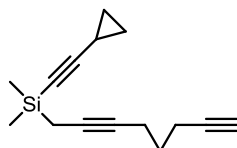
**(cyclohexylethynyl)dimethyl(octa-2,7-diynyl)silane (47).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **47** as colorless oil (0.428 g, 43%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.40 (ddd,  $J = 12.9, 9.0, 3.7$  Hz, 1H), 2.31 (td,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 2H), 2.27 (tt,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.55 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 0.22 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  113.2, 84.1, 81.8, 78.2, 77.6, 68.6, 32.7 (2C), 30.1, 28.4, 26.0, 24.9 (2C), 18.2, 17.6, 7.4, -1.8 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{18}H_{26}SiNa]$  293.1696 found 293.1704

IR.(neat) : 3300, 2931, 2854, 2173, 1450, 1432, 1250, 1178, 1127, 1077, 1039, 976, 846, 817, 794, 760, 721, 701, 624  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{15}H_{20}Si$   
Molecular Weight: 228,40

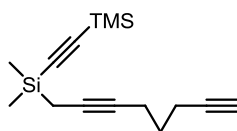
**(cyclopropylethynyl)dimethyl(octa-2,7-diynyl)silane (48).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **48** as colorless oil (0.336 g, 38%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1H$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  2.32 (td,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 2H), 2.27 (td,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.69 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.54 (t,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 0.81 – 0.70 (m, 4H), 0.21 (s, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  111.8, 84.0, 78.3, 77.6, 77.4, 68.6, 28.4, 18.2, 17.6, 8.9 (2C), 7.3, 0.6, -1.9 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{15}H_{20}SiNa]$  251.1226 found 251.1218

IR.(neat) : 3294, 3012, 2957, 2935, 2907, 2842, 2176, 2157, 1433, 1348, 1251, 1169, 1130, 1054, 1029, 977, 845, 832, 813, 794, 759, 720, 701, 632  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{15}H_{24}Si_2$   
Molecular Weight: 260,52

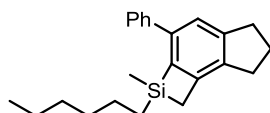
**((dimethyl(octa-2,7-diynyl)silyl)ethynyl)trimethylsilane (49).** Prepared according to general procedure F from silane **43** (1.00 g, 3.03 mmol) to obtain **49** as colorless oil (0.163 g, 21%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.31 (td,  $J = 7.2, 2.7$  Hz, 2H) 2.28 (tt,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.69 (quint.,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.58 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 0.24 (s, 6H), 0.17 (s, 9H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  115.5, 111.4, 84.0, 78.5, 77.1, 68.7, 28.3, 18.2, 17.6, 7.0, 0.0 (3C), -2.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[C_{15}H_{24}SiNa]$  283.1309 found 283.1319

IR.(neat): 3290, 2959, 2901, 2843, 1434, 1249, 1180, 840, 816, 794, 757, 700, 626  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{23}H_{30}Si$   
Molecular Weight: 334,57

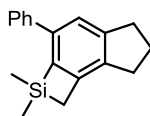
**2-hexyl-2-methyl-3-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (50).** Prepared according to general procedure K from silane **20** (50 mg, 0.19 mmol) to obtain **50** (41 mg, 82%) as colorless oil.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 2.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.11 (quint.,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.11 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.03 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 1.38 – 1.09 (m, 8H), 0.98 – 0.90 (m, 2H), 0.90 – 0.80 (m, 3H), 0.52 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.2, 148.2, 143.2, 142.9, 142.6, 141.9, 129.6 (2C), 128.1 (2C), 127.8, 122.6, 34.6, 33.9, 32.6, 31.2, 26.1, 24.9, 23.6, 18.1, 17.5, 15.2, -0.4.

HRMS: calcd for  $[C_{23}H_{32}OSiNa]$  375.2115 found 375.2115

IR (neat): 2955, 2922, 2851, 1600, 1557, 1457, 1246, 1155, 1122, 1069, 1028, 923, 821, 783, 767, 695  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Si  
Molecular Weight: 264,44

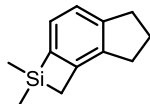
**2,2-dimethyl-3-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (51).** Prepared according to general procedure K from silane **29** (100 mg, 0.38 mmol) to obtain **51** (97 mg, 97%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 3.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) 2.12 (s, 2H), 0.54 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148.4, 146.9, 142.0, 141.9, 141.7, 141.0, 128.7 (2C), 127.0 (2C), 126.9, 121.6, 33.6, 30.2, 25.2, 18.3, 0.1 (2C).

HRMS: calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaSiNa] 287.1226 found: 287.1215.

IR.(neat): 3058, 3027, 2951, 2900, 2841, 2158, 1599, 1559, 1498, 1488, 1457, 1436, 1406, 1358, 1306, 1283, 1246, 1220, 1157, 1123, 1069, 1029, 967, 924, 908, 885, 836, 819, 798, 770, 744, 727, 694, 643, 597, 582, 537, 465, 373, 293, 277 cm<sup>-1</sup>.



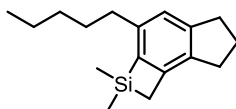
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Si  
Molecular Weight: 188,34

**2,2-dimethyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (52).** Prepared according to general procedure K from silane **28** (100 mg, 0.53 mmol) to obtain **52** (84 mg, 84%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.13 (s, 2H), 2.91 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 2H), 0.47 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.1, 146.8, 143.4, 141.9, 128.3, 123.6, 33.5, 30.4, 24.9, 18.7, -0.1.

IR.(neat): 3046, 2951, 2928, 2902, 2362, 2336, 1884, 1589, 1450, 1435, 1389, 1306, 1246, 1171, 1124, 1072, 999, 946, 905, 873, 819, 797, 739, 714, 692, 624, 557, 524, 466, 367, 310, 267, 211 cm<sup>-1</sup>.



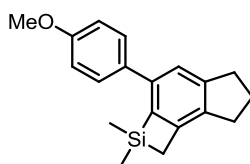
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>Si  
Molecular Weight: 258,47

**2,2-dimethyl-3-pentyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (53).** Prepared according to general procedure K from silane **30** (100 mg, 0.39 mmol) to obtain **53** (89 mg, 89%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (s, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.13 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.56 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.8, 146.4, 144.0, 142.4, 139.1, 123.2, 36.2, 33.5, 32.0, 31.4, 30.0, 25.1, 22.8, 18.2, 14.2, 0.1 (2C).

IR.(neat): 2954, 2925, 2852, 1569, 1461, 1438, 1401, 1377, 1305, 1245, 1211, 1155, 1074, 1017, 958, 922, 906, 884, 840, 920, 800, 724, 708, 694, 621, 549, 509, 371, 275, 265, 234, 213 cm<sup>-1</sup>.



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>OSi  
Molecular Weight: 294,46

**3-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (54).**

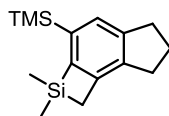
Prepared according to general procedure K from silane **44** (100 mg, 0.34 mmol) to obtain **54** (63 mg, 63%) as white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 3H), 0.51 (s, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.90, 148.37, 146.86, 141.29, 140.34, 134.64, 127.98, 121.02, 114.17, 55.38, 33.55, 30.11, 25.16, 18.22, 0.13.

HRMS: calcd for [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>OSiNa] 317.1332 found 317.1326

IR (neat): 3000, 2953, 2932, 2901, 2836, 1608, 1584, 1555, 1514, 1459, 1438, 1360, 1303, 1286, 1246, 1176, 1156, 1124, 1107, 1069, 1036, 967, 926, 886, 841, 834, 821, 798, 753, 705, 601, 578 cm<sup>-1</sup>.



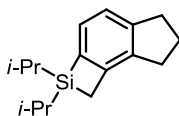
Chemical Formula:  $C_{15}H_{24}Si_2$   
Molecular Weight: 260,52

**2,2-dimethyl-3-(trimethylsilyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (55).** Prepared according to general procedure K from silane **49** (100 mg, 0.30 mmol) to obtain **55** (80 mg, 80%) as colorless oil.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 3.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 4H), 0.59 (s, 6H), 0.32 (s, 9H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  149.4, 146.7, 146.5, 142.6, 142.0, 128.8, 33.5, 30.5, 24.7, 18.2, 0.5 (2C), -0.4 (3C).

HRMS: calcd for  $[C_{15}H_{24}Si_2Na]$  283.1309 found 283.1317



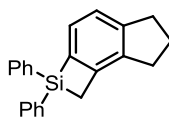
Chemical Formula:  $C_{16}H_{24}Si$   
Molecular Weight: 244,45

**2,2-diisopropyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (56).** Prepared according to general procedure K from silane **34** (100 mg, 0.41 mmol) to obtain **56** (94 mg, 94%) as colorless oil.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.12 (s, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.05 (quint.,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.24 (dq,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 2H), 1.08 (d,  $J = 5.7$  Hz, 6H), 1.07 (d,  $J = 5.8$  Hz, 6H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  147.7, 146.6, 141.3, 140.5, 128.8, 123.4, 33.5, 30.4, 24.8, 18.3 (2C), 18.1 (2C), 13.4, 12.6 (2C).

IR (neat): 3043, 2938, 2889, 2862, 1585, 1570, 1461, 1437, 1399, 1384, 1364, 1305, 1281, 1263, 1246, 1305, 1281, 1263, 1246, 1190, 1171, 1144, 1123, 1071, 1003, 987, 944, 907, 879, 865, 835, 810, 770, 736, 684, 638, 611, 554, 534, 516, 487, 450, 429, 389, 366, 270, 254, 242, 225  $cm^{-1}$ .



Chemical Formula:  $C_{22}H_{20}Si$   
Molecular Weight: 312,48

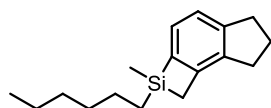
**2,2-diphenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (57).** Prepared according to general procedure K from silane **39** (100 mg, 0.32 mmol) to obtain **57** (64 mg, 64%) as colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 7.35 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.98 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.11 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.0, 147.8, 142.0, 140.6, 135.6, 135.1 (4C), 134.9, 130.1, 128.8, 128.1, 128.0, 124.2, 33.6, 30.5, 24.9, 18.9, -0.2.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{OSiNa}]$  367.1489 found 367.1494

IR (neat): 3134, 3067, 3047, 3019, 2998, 2937, 2904, 2841, 2245, 1964, 1886, 1820, 1766, 1653, 1587, 1568, 1485, 1568, 1485, 1452, 1428, 1392, 1328, 1305, 1281, 1263, 1248, 1188, 1170, 1145, 1125, 1111, 1065, 1028, 997, 944, 907, 865, 836, 811, 775, 731, 695, 657, 637, 586, 536, 518, 494, 478, 442, 327, 259  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 258.47

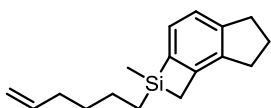
**2-hexyl-2-methyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (58).** Prepared according to general procedure K from silane **19** (100 mg, 0. mmol) to obtain **58** (F mg, D%) as colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (s, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (quint.,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.06 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 1.98 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 1.54 – 1.20 (m, 8H), 0.99 – 0.89 (m, 2H), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 146.9, 143.0, 141.8, 128.4, 123.51, 33.5, 32.9, 31.7, 30.4, 24.9, 24.0, 22.7, 17.61, 16.3, 14.3, -1.9.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{SiNa}]$  313.1958 found 313.1961

IR (neat): 3043, 2654, 2920, 2871, 2851, 1587, 1570, 1453, 1437, 1394, 1378, 1341, 1306, 1281, 1263, 1246, 1171, 1124, 1100, 1071, 995, 947, 905, 868, 811, 769, 712, 698, 616, 563, 532, 469, 409, 396, 374, 317, 248, 219  $\text{cm}^{-1}$ .

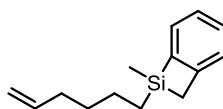


Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Si}$   
Molecular Weight: 256.46



**2-(hex-5-enyl)-2-methyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (59).** Prepared according to general procedure K from silane **13** (100 mg, 0.41 mmol) to obtain **59** (77 mg, 77%) as colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (s, 2H), 5.86 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 8H), 1.54 (tq,  $J = 7.3, 4.2, 3.4$  Hz, 6H), 1.07 – 0.94 (m, 3H), 0.51 (s, 3H).



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Si}$   
Molecular Weight: 216.39

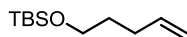
**1-(hex-5-enyl)-1-methyl-1,2-dihydrobenzo[b]silete (60).** To the 1,5-hexadiene (12 mL, 99.9 mmol, 3.0 equiv.) and  $\text{PtO}_2$  (0.008 g, 0.03 mmol, 0.001 equiv.) is added  $\text{MeSiCl}_2\text{H}$  (3.5 mL, 33.3 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture is stirred at rt overnight. After the ether (35 mL) was added then the 2-bromobenzyl bromide (21.9 g, 86.1 mmol, 1.0 equiv.). The solution is added dropwise to magnesium (2.99 g, 123 mmol, 3.7 equiv.) in ether (5 mL). After the addition the reaction is heated at reflux for 24h, then diluted in ether, quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer is extracted with ether. The organic layer is washed with NaCl then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated yielding to **60** as colorless oil (2.85 g, 40%)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 5.93 – 5.72 (m, 1H), 5.01 (dt,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 2.20 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 2.13 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 2.07 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 0.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 145.7, 139.0, 130.7, 130.6, 127.0, 126.3, 114.4, 33.6, 32.4, 23.5, 19.2, 15.9, -2.0

**HRMS:** calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{OSiNa}]$  271.1489 found 271.1490

**IR (neat):** 3055, 2976, 2923, 2853, 1641, 1584, 1449, 1435, 1394, 1348, 1281, 1247, 1173, 1154, 1120, 1071, 1041, 992, 964, 908, 870, 852, 805, 782, 717, 692, 660, 621  $\text{cm}^{-1}$ .

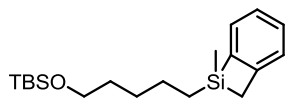


Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 200.39

**Butyldimethyl(4-pentenyl)oxy)silane, Alkene B.** Prepared according to the literature.<sup>265</sup>

<sup>265</sup> Stang, E. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14892-14895.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.82 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.02 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 3.62 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (quint.,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{OSi}_2$   
Molecular Weight: 334,64

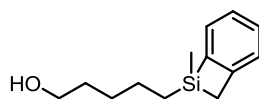
**1-(5-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentyl)-1-methyl-1,2-dihydrobenzo[b]silete (61).** To the **alkene B** (19.0 g, 94.7 mmol, 1.1 equiv.) and  $\text{PtO}_2$  (0.020 g, 0.09 mmol, 0.001 equiv.) is added  $\text{MeSiCl}_2\text{H}$  (9.0 mL, 86.1 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture is stirred at rt overnight. After the ether (80 mL) is added then the 2-bromobenzyl bromide (21.9 g, 86.1 mmol, 1.0 equiv.). The solution is added dropwise to magnesium (7.74 g, 318 mmol, 3.7 equiv.) in ether (15 mL). After the addition the reaction is heated at reflux for 24h, then diluted in ether, quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer is extracted with ether. The organic layer is washed with NaCl then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated yielding to crude **61**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 3.59 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 2.11 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 1.56 – 1.33 (m, 6H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.45 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 145.8, 130.7, 130.5, 127.0, 126.3, 63.3, 32.7, 29.4, 26.2 (3C), 23.9, 19.2, 18.5, 16.1, -2.0, -5.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}]$  375.2146 found 375.2159

IR.(neat) : 3055, 2956, 2928, 2855, 1584, 1472, 1461, 1448, 1435, 1388, 1360, 1282, 1249, 1099, 1041, 1006, 983, 938, 833, 806, 773, 743, 716, 660, 621  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSi}$   
Molecular Weight: 220,38

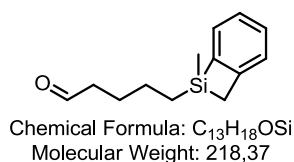
**5-(1-methyl-1,2-dihydrobenzo[b]silete-1-yl)pentan-1-ol (62).** Prepared according to general procedure G from crude silane **61** (86.1 mmol, 1 equiv.) to obtain **62** as colorless oil (5.86 g, 33%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 6:4).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.29 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 3.61 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 2.11 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 1.61 – 1.35 (m, 6H), 1.20 (br, 1H), 0.96 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 0.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.0, 145.6, 130.7, 130.5, 126.9, 126.3, 62.9, 32.5, 29.2, 23.8, 19.1, 16.0, -2.1

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}]$  (2M+H<sub>2</sub>O+Na) 481.2565 found 481.2569

IR.(neat): 3318, 3024, 2925, 2854, 1600, 1493, 1452, 1407, 1252, 1207, 1154, 1053, 969, 822, 807, 772, 697,  $\text{cm}^{-1}$ .

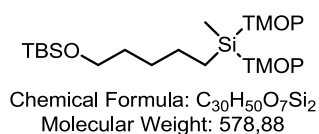


**5-(1-methyl-1,2-dihydrobenzo[b]silet-1-yl)pentanal (63).** To a solution the alcohol **62** (1.0 g, 4.85 mmol) in DCM (16 mL) was added the DMP and the mixture is stirred at rt. After 15 min the reactional mixture is filtered then concentrated. Flash chromatography over silica (EE-PE, 5-95) yields 651 mg of the aldehyde **63** (66%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 2.46 (td,  $J$  = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 2.24 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 2.17 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 1.74 (quint.,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.02 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 0.52 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.7, 151.0, 145.2, 130.7, 130.6, 127.0, 126.4, 43.7, 25.4, 23.6, 19.1, 15.9, -2.1.

IR.(neat): 2927, 2855, 1703, 1493, 1452, 1408, 1252, 1205, 1153, 1056, 1041, 1028, 861, 823, 807, 764, 698  $\text{cm}^{-1}$ .



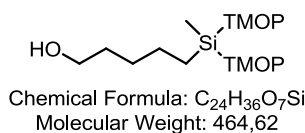
**tert-butyldimethyl(5-(methylbis(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)pentyloxy)silane (64).** To mixture of **alkene B** (2.20 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) and  $\text{PtO}_2$  (0.01 g, 0.02 mmol, 0.005 equiv.) was added the dichloromethylsilane (1.10 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.) at rt. THF (50 mL) was added and the solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . To this solution was added a solution of TMOP-Li (21 mmol, 2.1 equiv.) and the mixture was stirred for 24 h and allowed to warm-up slowly at rt. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was then washed with water, brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: EP/EE, 4:1) yielding the silane **64** as colorless oil (2.22 g, 38%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.59 (s, 12H), 3.58 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.26 (m, 4H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.52 (s, 3H), 0.04 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1 (4C), 162.3 (2C), 108.32 (2C), 91.0 (2C), 90.9 (2C), 63.7, 55.5 (2C), 55.5 (2C), 55.2 (2C), 32.9, 30.1, 26.1 (3C), 24.3, 18.5, 18.3, 0.5, -5.1 (2C).

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}]$  601.2987 found 601.2999

IR (neat): 2994, 2929, 2855, 2832, 1595, 1575, 1466, 1451, 1400, 1322, 1254, 1219, 1202, 1152, 1120, 1090, 1041, 949, 834, 810, 793, 774, 722, 705, 680, 661, 633  $\text{cm}^{-1}$ .



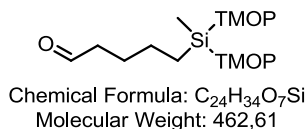
**5-(methylbis(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)pentan-1-ol (65).** Prepared according to general procedure G from silane **64** (18.1 g, 31.2 mmol) to obtain **65** as colorless oil (9.83 g, 68%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 3:7).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.58 (s, 14H), 1.55 (quint.,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.45 – 1.24 (m, 4H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 0.51 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1 (4C), 162.3 (2C), 108.3 (2C), 91.0 (4C), 63.4, 55.5 (4C), 55.2 (2C), 32.8, 29.9, 24.3, 18.2, 0.5.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{SiNa}]$  487.2123 found 487.2116

IR (neat): 3378, 3000, 2960, 2933, 2857, 2836, 1619, 1595, 1575, 1481, 1453, 1431, 1402, 1322, 1290, 1251, 1221, 1204, 1150, 1117, 1093, 1066, 1036, 969, 947, 853, 813, 790, 765, 730, 718, 681, 635, 611  $\text{cm}^{-1}$ .



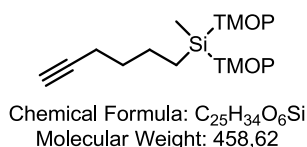
**5-(methylbis(2,4,6-trimethoxyphenyl)silyl)pentanal (66).** Prepared according to general procedure I from silane **65** (1.00 g, 2.15 mmol) to obtain **66** as colorless oil (0.765 g, 77%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 1:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.57 (s, 12H), 2.36 (td,  $J$  = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 1.64 (quint.,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.45 – 1.27 (m, 2H), 1.21 – 1.05 (m, 2H), 0.49 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.3, 165.9 (4C), 163.7 (2C), 103.9 (2C), 90.8 (4C), 55.6 (4C), 55.4 (2C), 43.9, 25.7, 23.1, 2.3, 0.7.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{SiNa}]$  485.1966 found 485.1949

IR.(neat): 2996, 2934, 2900, 2834, 1721, 1594, 1574, 1451, 1432, 1400, 1321, 1219, 1202, 1151, 1116, 1089, 1066, 1038, 948, 916, 860, 811, 791, 682, 634  $\text{cm}^{-1}$ .

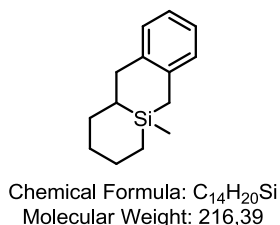


**hex-5-ynyl(methyl)bis(2,4,6-trimethoxyphenyl)silane (67).** Prepared according to general procedure K from silane **66** (0.632 g, 1.37 mmol) to obtain **67** as white solid (0.530 g, 82%) after purification by flash chromatography on silica gel (eluent: EP/EE, 4:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.04 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.59 (s, 12H), 2.16 (td,  $J = 7.3, 2.6$  Hz, 2H), 1.90 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.57 (dt,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 2H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.18 – 1.07 (m, 2H), 0.52 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.1 (4C), 162.4 (2C), 108.1 (2C), 90.9 (4C), 85.6, 67.7, 55.5 (4C), 55.2 (2C), 32.9, 24.0, 18.3, 17.8, 0.5.

IR.(neat): 3290, 3001, 2937, 2837, 1592, 1479, 1458, 1425, 1259, 1205, 1193, 1148, 1066, 1039, 1014, 942, 928, 878, 820, 733, 681, 620  $\text{cm}^{-1}$ .



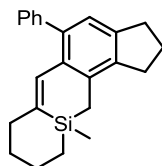
**4a-Silaanthracene, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydro-4a-methyl (68).** To a solution of **60** (0.100 g, 0.46 mmol, 1 equiv.) in toluene (5 mL) degassed by bubbling of argon was added the  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (13  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol, 0.2 equiv.) and the mixture was stirred at reflux under irradiation overnight. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: pentane) yielding the silane **68** as colorless oil (40 mg g, 40%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 – 7.01 (m, 4H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.02 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.33 (m, 4H), 0.94 (dq,  $J = 11.0, 5.7$  Hz, 1H), 0.88 – 0.68 (m, 2H), 0.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5, 137.8, 130.2, 129.0, 126.3, 125.0, 37.7, 31.7, 26.1, 23.7, 21.1, 20.1, 11.9, -3.4.

**HRMS:** calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{SiONa}]$  271.1489 found 271.1438

**IR (neat):** 2911, 2834, 1600, 1481, 1452, 1406, 1397, 1249, 1203, 1181, 1155, 1130, 1070, 1027, 919, 856, 809, 773, 756, 738, 698, 673, 640  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 330.54

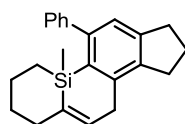
**69.** To a solution of  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (43  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol, 1 equiv.) in toluene (0.5 mL) at reflux under irradiation was added over 2 h a solution of **8** in toluene (3 mL) then the mixture was stirred in the same condition for 15 min. The reaction mixture was filtered over silica and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: pentane) yielding the silane **69** as colorless oil (20 mg, 20%).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 6.94 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 4H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.18 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.48 (qt,  $J = 13.6, 2.6$  Hz, 1H), 1.23 – 1.13 (m, 1H), 1.08 – 1.02 (m, 1H), 0.60 (td,  $J = 14.2, 5.1$  Hz, 1H), 0.10 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.2, 143.0, 141.7, 140.5, 140.0, 136.4, 131.8, 131.5, 127.9 (2C), 126.5 (2C), 123.6, 38.2, 33.5, 32.5, 31.1, 30.9, 24.7, 24.5, 16.5, 14.7, -5.4.

**HRMS:** calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  353.1696 found 353.1704

**IR (neat):** 2954, 2921, 2850, 1771, 1703, 1598, 1496, 1469, 1448, 1258, 1218, 1177, 1147, 1090, 1073, 1028, 872, 824, 801, 771, 735, 702, 623, 597  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 330.54

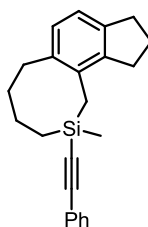
**70.** To a solution of **8** (0.100 g, 0.30 mmol, 1 equiv.) in toluene (5 mL) degassed by bubbling of argon was added  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (29 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) and the mixture was stirred at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: pentane) yielding to colorless oil (13 mg) of a

inseparable mixture of the silane **70** (4%) and the silane **71** (8%), and the silane **72** as colorless oil (28 mg, 28%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.54 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H), 2.22 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 2H), 0.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.8, 141.4, 141.3, 137.8, 136.8, 132.2, 132.1 (2C), 130.7, 128.7, 128.4 (2C), 123.2, 119.3, 35.8, 34.7, 33.3, 30.7, 25.4, 24.1, 20.2, 17.1, -1.3.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  353.1696 found 353.1708



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 330,54

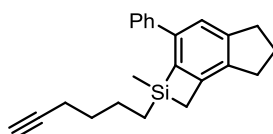
**2-methyl-2-(phenylethynyl)-2,3,4,5,6,9,10,11-octahydro-1H-indeno[4,5-c]silocene (71).**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 6.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.43 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 2.30 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 0.89 (dd,  $J$  = 14.8, 10.4 Hz, 1H), 0.73 (dd,  $J$  = 14.9, 10.9 Hz, 1H), 0.21 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 141.4, 136.8, 133.6, 132.1 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 127.3, 123.2, 120.9, 106.0, 92.6, 33.5, 33.5, 32.9, 28.6, 25.2, 20.7, 18.0, 14.3, -2.8.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  353.1696 found 353.1708

IR (neat): 2956, 2918, 2844, 2156, 1711, 1689, 1594, 1488, 1459, 1440, 1404, 1329, 1288, 1250, 1220, 1206, 1153, 1120, 1069, 1026, 1004, 969, 937, 916, 891, 849, 809, 796, 783, 723, 690, 664, 632  $\text{cm}^{-1}$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Si}$   
Molecular Weight: 330,54

**2-(hex-5-ynyl)-2-methyl-3-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-indeno[5,4-b]silete (72).**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.524 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 2.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 6H), 1.88 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.54 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 147.1, 142.2, 141.9, 141.3, 140.9, 128.7, 127.1, 126.9, 121.7, 84.6, 68.3, 33.6, 31.8, 30.2, 25.1, 23.1, 22.5, 18.1, 17.1, 15.9, 14.2, -1.4.

HRMS: calcd for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{SiNa}]$  353.1696 found 353.1683

IR (neat): 3308, 3058, 3026, 2930, 2859, 2117, 1599, 1558, 1497, 1457, 1435, 1406, 1357, 1305, 1248, 1158, 1123, 1070, 1028, 996, 966, 924, 886, 868, 823, 767, 698, 631  $\text{cm}^{-1}$ .



## Résumé :

Ces travaux de thèse portent sur le développement de la première synthèse du squelette des 10-silastéroïdes, et cela grâce à une cascade cycloaddition [2+2+2]/extension de cycle. Après quelques rappels sur la chimie du silicium et sur son utilisation comme bioisostère du carbone en chimie médicinale, une vue d'ensemble de la littérature concernant les extensions de cycles tendus sera réalisée. Celle-ci nous amènera à détailler notre stratégie et ses trois défis importants qui seront abordés dans les chapitres suivants.

Le premier est la préparation de silanes polyinsaturés susceptibles de réaliser notre cascade réactionnelle. Pour cela, le silicium doit porter quatre groupements différents. Dans ce but, trois synthèses ont été mises au point afin d'améliorer sans cesse la préparation de ces silanes.

Le second défi de ce projet est l'accès au benzosilacyclobutène par cycloaddition [2+2+2], ceci étant la première étape de notre cascade. Cela est réalisé à l'aide d'une catalyse au  $\text{NbCl}_3$ .DME, permettant ainsi la synthèse de benzosilacyclobutènes hautement fonctionnalisés avec de très bons rendements. Cette nouvelle synthèse est plus performante que la seule voie de synthèse existante dans la littérature, que se soit au niveau des rendements, de la fonctionnalisation des substrats, mais aussi grâce à des conditions plus douces.

Le troisième défi est le contrôle de la régiosélectivité de la réaction d'extension de cycle des benzosilacyclobutènes. Cette régiosélectivité est grandement influencé par le métal utilisé. Ainsi, l'utilisation du catalyseur de cobalt  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  pour notre cascade conduit au silapolycycle linéaire. La catalyse avec  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  permet quant à elle d'accéder au silapolycycle angulaire désiré, possédant un atome de silicium en jonction de cycle, et donc au premier squelette de 10-silastéroïde.

Mots clés : 10-silastéroïdes, benzosilacyclobutènes, extension de cycle, cycloaddition [2+2+2], silanes

## Abstract:

This PhD work deals with the development of the first synthesis of the 10-silasteroids scaffold, using a cascade [2+2+2] cycloaddition/ring expansion. An overview of silicon chemistry and its use as a carbon bioisoster in medicinal chemistry is covered, followed by a description of the literature on ring expansion. Then, we will explain our strategy and its three main challenges will be discussed in the following chapters.

The first one is the preparation of polyunsaturated silanes which is capable of performing our cascade reaction. For this purpose, the silicon atom must have four different substituents. To reach this goal, three synthesis were developed in order to gradually increase the preparation of the silanes.

The second challenge is the access to benzosilacyclobutenes by a [2+2+2] cycloaddition reaction, this reaction being the first step of our cascade reaction. It was done using  $\text{NbCl}_3$ .DME catalysis, allowing the formation of highly functionalized benzosilacyclobutenes in high yields. This new synthesis is more efficient than the previously described literature synthesis, in means of yields, substrat fonctionnalisations, and mild reaction condition.

The third challenge is the control of the regioselectivity of the ring expansion of the benzosilacyclobutenes. This regioselectivity mainly depends on the metal used. For exemple, the use of  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  catalyst gives to the linear silapolycycle. Whereas,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  catalysis yields to the desired angular silapolycycle, containing the silicon atom at the ring junction, leading to the first synthesis of the 10-silasteroids scaffolds.

Keywords: 10-silasteroids, benzosilacyclobutènes, ring expansion, [2+2+2] cycloaddition, silanes